

ANNEE 1974

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

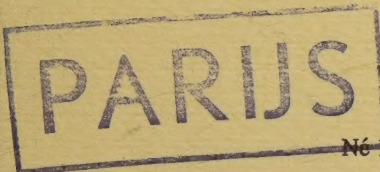
(Diplôme d'État)

PAR

SORIN Michel

Né le 12 Juillet 1941 à Paris 14e

Interne des Hôpitaux de Paris



Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DES MANIFESTATIONS RHUMATISMALES
AU COURS DES DEFICITS IMMUNITAIRES

(A propos de 6 observations)

Président : M. Pierre MOZZICONACCI, Professeur

ANNEE 1974

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

SORIN Michel

Né le 12 Juillet 1941 à Paris 14e

Interne des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DES MANIFESTATIONS RHUMATISMALES
AU COURS DES DEFICITS IMMUNITAIRES

(A propos de 6 observations)

Président : M. Pierre MOZZICONACCI, Professeur

A mon Père

A ma Mère

dont le courage et l'abnégation me permirent de
faire des études de médecine.

qu'ils trouvent ici le témoignage de ma profonde
reconnaissance et de mon amour filial.





A ma Femme

A mes Fils

A mon Frère

A Monsieur le Professeur P. MOZZICONACCI

Professeur à la Faculté de Médecine
Médecin des hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur

qui me fait l'honneur de présider cette
thèse,

qu'il trouve ici l'expression de ma re-
connaissance et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Agrégé GRISCELLI

qui nous a inspiré le sujet de notre thèse et
nous a guidé de ses conseils,

qu'il trouve ici nos remerciements.

A mes Maîtres d'Internat,

Monsieur le Docteur P. DEBRAY

Monsieur le Docteur WEIL

Monsieur le Docteur SEE

Monsieur le Professeur MANDE

Monsieur le Professeur SERINGE

Monsieur le Professeur GERBEAUX

Monsieur le Professeur BRISSAUD

Monsieur le Professeur MOZZICONACCI

A mes Maîtres d'Externat,

Monsieur le Professeur LORTAT-JACOB

Monsieur le Docteur DARNIS

Monsieur le Professeur KLOTZ

Monsieur le Professeur RUBENS DUVAL

Monsieur le Professeur DE SEZE

PLAN

I - INTRODUCTION

II - HISTORIQUE

III - ESSAI DE CLASSIFICATION DES DEFICITS IMMUNITAIRES.

- A - Classique
- B - Nouvelles conceptions
- C - Matériel d'étude.

IV - FREQUENCE

V - ETUDE DES FAMILLES

VI - ASPECTS CLINIQUES DES MANIFESTATIONS RHUMATIS-
MALES.

VII - ETUDE BIOLOGIQUE

- A - Inflammatoire
- B - Rhumatoïde
- C - Liquide synovial
- D - Biopsie synoviale
- E - Nodules sous-cutanés
- F - Immunité humorale
- G - Immunité à médiation cellulaire
- H - Auto immunité
- I - Immunité non spécifique

VIII - TRAITEMENT

IX - ESSAI D'INTERPRETATION

X - LES OBSERVATIONS

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

Certes, il est nécessaire de connaître quelle sorte de maladie frappe le patient, mais n'est-il pas plus important encore de savoir de quel type de patient s'empare une maladie ?

Sir William OSLER.

I - INTRODUCTION

Nous avons observé dans le service du Professeur Mozziconacci, aux Enfants Malades, six enfants présentant une atteinte rhumatismale au cours de déficit immunitaire.

Frappés par la relative fréquence des manifestations rhumatologiques chez ces malades, nous avons tenté d'apprécier leur particularité clinique biologique et surtout immunologique avant d'essayer d'en tirer quelques conclusions physiopathologiques et thérapeutiques.

Qu'il nous soit permis de remercier ici l'équipe du Laboratoire d'Immunologie que dirige le Professeur Agrégé Griscelli grâce à qui cette étude fût réalisable.

II - HISTORIQUE

Depuis l'observation princeps de Bruton en 1952 (9) qui comportait déjà des manifestations rhumatismales, de nombreuses agammaglobulinémies ont été publiées, notamment avec atteintes articulaires.

A - Au cours des formes congénitales liées au sexe, de la classification commune.

voir tableau n° I.

B - Au cours des formes classées dans le cadre des hypogammaglobulinémies acquises.

voir tableau n°II.

C - Au cours des déficits en IgA.

- Huntley et Coll. deux cas (47)
- Cassidy et Coll. onze cas (17)
- Savilhati et Coll. deux cas (80)

D - Au cours des déficits avec thrombopénie et eczéma de Wiskott Aldrich, Cooper et coll. en ont étudié trois cas (27).

	Mono-arthrite	Oligo-arthrite	Polyarthrite	Remarques
BRUTON (9)	un cas			cède en quelques jours avec antibiotiques.
BRUTON (10)	trois cas			
HAYLES (44)		Deux cas		
FISCHER (30)	un cas			
Von KULNEFF(52)	un cas			
JANEWAY (50)	quatre cas	un cas		
GOOD et ROSTEIN (40)			cinq cas	dont 2 avec manifestations générales et lésions radiologiques et 3 avec nodules sous cutanées.
JULIEN MARIE (60)	un cas			isolé - avec 7 ans de recul lors de la publication.
ROBERTSON (76)			un cas	
CHAPTAL (18)			un cas	
VERGER (85-86-87)		deux cas		
BARNETT (3)			un cas	avec nodules sous-cutanés et histologie articulaire.

Tableau n° I

	Mono-arthrite	Oligo-arthrite	Polyarthrite	Remarques
GRANT et WALLACE (41)			un cas	
LANG (53)	un cas			
COLLINS (22)	un cas			
GOOD-ROSTEIN (37)			trois cas	histologie articulaire
BLOCH-MICHEL (6)			un cas	évolution d'une seule tenue
GREEN (42)			un cas	
WOLF (91)			un cas	
COLLINS (22)			un cas	nodules sous-cutanés étude du liquide articulaire
GALLACHER (33)		un cas		étude du liquide articulaire
CABANEL (15)			un cas	lésions radiologiques
MEGARD (61)			un cas	

Tableau n° II

III - ESSAI DE CLASSIFICATION DES DEFICITS IMMUNITAIRES

Nous n'envisagerons pas les déficits secondaires (carences protéiques d'apport ou de perte, hémopathies malignes...).

A - CLASSIQUEMENT, L'ON RANGEAIT LES DEFICITS IMMUNITAIRES EN :

1 - Déficit cellulaire pur ou prédominant à savoir :

- le syndrome d'aplasie thymique de Di George
- le syndrome de lymphopénie récessive autosomique avec taux normal d'immunoglobulines,

2 - Déficit humoral pur à savoir :

- l'agammaglobulinémie liée au sexe, débutant très tôt, avec des infections sévères précoces, dilatations des bronches, manifestations allergiques, hépatiques et neurologiques et aussi rhumatismales.
- l'hypogammaglobulinémie à expression variable, non liée au sexe, de début plus tardif avec manifestations auto-immunes chez les malades et dans leur famille.
- l'hypogammaglobulinémie transitoire du nourrisson
- les déficits sélectifs, notamment en IgA, de transmission inconnue, s'accompagnant de bronchites, entéropathie avec syndrome de malabsorption et stéatorrhée, mais aussi, souvent asymptomatiques.

3 - Déficit mixte humoral et cellulaire.

- l'alymphocytose primitive de Glanzman et Reiniker, type Suisse, à transmission récessive autosomique.
- l'alymphocytose primitive de Gitlin.

4 - Déficit immunitaire complexe.

- Le déficit avec thrombopénie et eczéma de Wiskott-Aldrich, récessif, lié au sexe, se manifestant très tôt par des infections bactériennes virales ou fongiques, avec thrombopénie et thrombopathie, eczéma et parfois sarcome.

- Le syndrome d'Ataxie-télangectasie de Louis Bar autosomique récessif, comportant une ataxie cérébelleuse avec télangiectasies, dysgénésie ovarienne et sarcomes fréquents.

Ce schéma offre des critiques, notamment en ce qui concerne les déficits à expression variable. Où doit-on classer un garçon présentant une hypogammaglobulinémie, apparemment isolée, sans histoire familiale ?

Grâce aux moyens d'étude actuels, aux explorations nouvelles possibles, on peut tenter, sur des conceptions nouvelles, de classer les déficits immunitaires selon les anomalies rencontrées dans les populations lymphocytaires B et T.

B - NOUVELLES CONCEPTIONS.

- 1 - Absence de cellules B, ou déficit humoral exclusif, dont le caractère lié au sexe n'est pas obligatoire, mais atteignant plus fréquemment les garçons que les filles.
- 2 - Le déficit cellulaire pur ou syndrome de Di George.
- 3 - Les déficits cellulaires mixtes.

a - Sévère.

soit alymphocytose de transmission autosomique récessive,

soit syndrome de Gitlin, lié au sexe

Dans ces deux maladies les cellules T ne sont pas absentes.

- b - L'hypogammaglobulinémie à expression variable. atteignant également garçons et filles, où les cellules B sont présentes mais ne se différencient pas. Dans cette maladie le déficit humoral est prédominant, tandis que l'atteinte des cellules T, qualitative, est ou non détectable.

- c - Le déficit mixte dissocié comprenant l'ataxie-télangiectasie et le syndrome de Wiskott-Aldrich.

4 - A part nous pourrions classer :

- a - le déficit en IgA, dans lequel la cellule B est présente et où des anomalies qualitatives de la cellule T sont souvent détectables.

	Immunoglobulines	Déficit humoral			Déficit cellulaire			Incidence rhumatismale.
		Réponse aux stimulations Ag	Plasmocytes	Lymphocytes	H.S.R.	T.T.L.	Imm. greffes	
Cellulaires								
- Di George	N	?	N	N ou ↓	0	0	0	0
- Nezelof	N	?	N	↓	0	0	0	0
Humoral								
- Bruton	↓↓↓	0 ou ↓↓	0 ou ↓↓	N	N	N	N	++
- exp. variable	↓ ou ↓ avec IgA ↓ ou ↓ avec IgM	↓	↓	N	N ou ↓	N	N	++
- Transitoire	↓ puis N	↓	↓	N	N	N	N ou ↓	0
- Déficit IgA	N avec ↓↓ IgA	N of AC IgA ↓↓	↓ IgA	N	N	N	N	+
Mixtes								
- Suisse	↓↓↓	0 ou ↓↓	0	↓↓	0	0	0	0
- Gitlin	↓↓↓ et ou N (dissociés)	↓ ou N ↓ ou N	↓ ou N	N ou ↓	↓↓	↓↓	↓↓	0
Complexes								
- Wiskott-Aldrich	N ou ↓ IgE	dissociés	N	↓↓	↓	↓	↓	+
- Ataxie-télang.	N ou ↓ IgE	dissociés ou normales	N ou ↓	(inhibiteur) ↓	↓	↓	↓	0

Tableau n°II.

b - Les déficits en IgG et IgM on tout autre association.

Si l'on analyse le tableau n° III, selon une conception classique, nous voyons que les manifestations articulaires semblent exister lorsqu'il y a un déficit humoral sans déficit cellulaire.

(voir tableau n° III)

En fait, il faut être plus nuancé et selon une conception plus actuelle, en regardant le tableau n° IV, nous voyons que le caractère immunitaire commun des atteintes articulaires est moins l'absence de cellules B que la présence de cellules T, toutefois les cellules B sont pathologiques donnant peu ou pas d'immunoglobulines, mais il est possible que les cellules T le soient également.

(voir tableau n° IV)

Le but de notre étude est d'apprécier la responsabilité des lymphocytes thymo-dépendants et thymo-indépendants dans la genèse des manifestations articulaires au cours des déficits immunitaires.

C - NOTRE MATERIEL D'ETUDE COMPREND.

- trois observations d'hypogammaglobulinémie à expression variable, (obs. I, II et III).

Il s'agit de trois garçons, chez qui la lignée des lymphocytes B est présente, mais pauvre et immature et la lignée des lymphocytes thymodépendantes semble normale.

- deux observations de déficit en IgA, (observations IV et V). Il s'agit de deux filles.

- une observation de syndrome de Wiskott-Aldrich dont les manifestations rhumatismales ont succédé à un traitement immunostimulant. (Facteur de Transfert).

Déficit	Cell. B	Cell. T.	Atteintes articu- laires.
<u>Cellulaire pur</u> Di George	+	0	non connues
<u>Humoral pur</u> B ruton	0	+	possible
<u>Mixte</u> alymphocytose	+	+	non connues
expression variable	+	+	possible
dissociés W. A. et A. T.	+	+	possible
<u>Isolés</u> IgA	+	+	possible

Tableau n° IV

IV - FREQUENCE

A - DES ATTEINTES RHUMATISMALES AU COURS DES DEFICITS IMMUNITAIRES.

Dans l'expérience du service du Professeur Mozziconacci (Secteur d'Immunohématologie), sur 58 déficits immunitaires, nous en dénombrons 9 avec atteinte articulaire, ce qui donne un pourcentage de 16. Cependant notre étude ne porte que sur 6 observations, car deux sont trop récentes et encore insuffisamment explorées et demandent de nouvelles explorations pour leur classement.

La fréquence des atteintes rhumatismales dans la littérature, varie de 15 à 41 % si l'on prend globalement tous les déficits.

	Déficits.	Atteintes articulaires.	%
Janeway	16	6	41 %
Mac Even			25 %
Good et Rostein	27	11	33 %
Bloch Michel	150	27	18 %
Laurence	73	11	15 %
Dans le Service Pr. Mozziconacci	58	9	16 %

Tableau n° V.

Fréquence des cas publiés et de notre série par rapport aux déficits immunitaires.

Mac Even dans son étude tenait compte de manifestations plus complexes à savoir sclérodermies et dermatomyosites.

Good et Rostein, retrouvent sur 27 agammaglobulinémies congénitales et acquises, 5 polyarthrites classiques, 5 polyarthrites "probables" et une "maladie fibrinoïde diffuse".

Laurence, dans son étude sur les agammaglobulinémies du Royaume-Uni (55) retrouve en 1964, 5 atteintes rhumatismales sur 17 agammaglobulinémies, en 1965, 2 sur 24 en 1966, 3 sur 13 et en 1967, 1 sur 9 : soit pour les 4 années 11 observations d'agammaglobulinémies avec manifestations rhumatismales sur 73.

B - LA FREQUENCE DES ATTEINTES ARTICULAIRES SELON LE TYPE DE DEFICIT EST INTERESSANTE A ENVISAGER.

	Nombre de déficits étudiés.	Nombre d'atteintes articulaires	%
Di George	1	0	-
Agamma liée au sexe	5	0	-
Hypogamma à expression variable	15	3	20 %
Déficit en IgA	10	2	20 %
Alymphocytose	7	0	-
Wiskott Aldrich	8	1	12 %
Ataxie télangectasie	12	0	-

Tableau n° VI.

Fréquence selon le type de déficit (Service Pr. Mozziconacci).

Nous n'avons donc aucune manifestation rhumatismale au cours des 5 maladies de Bruton, définies comme une absence complète de cellules B. Nous avons 3 hypogammaglobulinémies à expression variable, 2 déficits en IgA et un syndrome de Wiskott-Aldrich avec des manifestations articulaires.

Une remarque s'impose pour les déficits en IgA, à savoir que nous ne recevons que les déficits en IgA symptomatiques, ce qui peut en fausser la fréquence.

C - LA FREQUENCE SELON LE SEXE EST DIFFICILE A APPRECIER.

Notre statistique est trop faible pour avoir une valeur.

Dans la littérature :

Laurence (55) trouve au cours des agamma, deux fois plus de femmes que d'hommes présentant une atteinte articulaire. On peut donc remarquer que contrairement à la polyarthrite rhumatoïde qui touche électivement la femme ici l'homme et la femme sont atteints avec cependant un taux double pour cette dernière.

D - LA FREQUENCE DES DEFICITS IMMUNITAIRES AU COURS DES POLYARTHRISES INFANTILES EST DIFFICILE A APPRECIER DANS LA LITTERATURE.

Dans notre service nous suivons 170 polyarthrites (poly, oligo et monoarthrites) et nous avons 9 déficits immunitaires donc on peut estimer, chez l'enfant l'incidence de 5 %. Ceci justifie la recherche d'un déficit immunitaire devant toute polyarthrite infantile qu'elle soit systémique ou oligo ou monoarticulaire.

James Cassidy (17), en faisant des immunoélectrophorèses à 100 polyarthrites juvéniles, trouve huit enfants présentant un déficit en IgA, (les IgG et IgM étaient normales).

Le groupe témoin de 146 ne possédait qu'un seul déficit en IgA.

Inversement Savilhati (80) étudiant 26 déficits en IgA de 2 à 16 ans, retrouve 2 polyarthrites.

V - ETUDE DES FAMILLES

A - DANS NOS OBSERVATIONS CERTAINS FAITS SONT INTER-ESSANTS :

- a - Dans l'observation n° II (BRE... Eric), on retrouve du côté maternel, quatre polyarthrites.
 - 1 - Celle de la mère qui est caractéristique, évoluant par poussées, corticosensibles, la dernière poussée ayant eu lieu lors de la grossesse d'Eric, elle a regressé avec 12 mg de medrol par jour pendant 15 jours. Elle touche actuellement épaules, poignets, chevilles et doigts. Les latex, Waaler Rose et recherche de facteur antinucléaire en I. F. sont négatifs.
 - 2 - La grand-mère, une grand-tante et un grand-oncle ont aussi une polyarthrite rhumatoïde.
 - 3 - Une fille de ce grand-oncle a une "maladie articulaire" de même que deux ou trois filles ou garçons de la grand-tante.
 - 4 - Du côté paternel, aucune incidence rhumatologique ni immunologique.
 - 5 - Le dosage des immunoglobulines des parents, du frère et des soeurs d'Eric est strictement normal.
- b - Dans l'observation n° IV (COU... Elisabeth), le frère présente un purpura thrombopénique avec une anémie hémolytique, une splénomégalie et un test de Coombs positif. Elisabeth, elle-même, atteinte d'un déficit en IgA, présente aussi un purpura thrombopénique avec splénomégalie.
- c - Dans l'observation n° V (SEP... Sylvianne), on note une consanguinité - (les parents étant cousins germains).

- d - Dans l'observation n° VI, la mère d'Alain présente une élévation des IgG, son père des IgA, une soeur présente une baisse des IgA et des IgM.

B - NOS OBSERVATIONS SONT EN PARTIE EN ACCORD AVEC
LES DONNEES DE LA LITTERATURE PUISQUE :

1 - Sur le plan clinique.

- Good et Rostein (39-40) en 1960 retrouvent une incidence élevée d'arthrites dans la famille de 2 agammaglobulinémies adultes mais pas chez les enfants. Il retrouve aussi dans ces familles quelques cas de lupus érythémateux.

- Rodnan en 1959 (40), fait les mêmes constatations, retrouvant des polyarthrites chez de nombreux membres d'une famille d'agammaglobulinémie - (cité par Good et Rostein).

- Wolff et Coll. en 1960 (91), retrouve dans une famille une fréquence particulière de thrombopénie idiopathique, de lupus, de rhumatisme articulaire, de déficit complexe en immunoglobulines, et même un décès par thymome.

- Verger en 1965 (85), a observé une agammaglobulinémie avec rhumatisme, dont le frère avait une agammaglobulinémie avec rhumatisme, dont le frère avait une agammaglobulinémie avec un purpura thrombopénique, les parents étaient normaux.

2 - Sur le plan biologique.

- Rodnan (40) trouve une forte proportion de facteur rhumatoïde dans ces familles.

- Wollheim et Williams (1965) (93) trouve un parent ayant un facteur rhumatoïde dans l'étude de neuf familles d'hypogammaglobulinémie acquise.

- Fudenberg-German-Kunkel (1962) (32), trouvent

- au cours d'une hypogammaglobulinémie acquise 8 parents sur 19 ayant un latex ou un Waaler Rose positifs.

- au cours d'une agammaglobulinémie congénitale 6 sur 44.

- Lawrence J.S. trouve une proportion de 1/120 Waaler Rose positif et 3/120 latex positif, dans les familles d'agamma. acquises (55).

De ces données on peut donc déduire qu'il existe une grande proportion, de polyarthrites et de manifestations articulaires, de maladies auto-immunes, de découvertes de facteurs rhumatoïdes dans les familles de ces déficits immunitaires.

VI - ASPECTS CLINIQUES DES MANIFESTATIONS RHUMATISMALES

A - LE DEBUT DES TROUBLES.

- a - L'âge des premières manifestations rhumatismales est variable.

Dans notre étude les premières manifestations articulaires ont eu lieu à 8 mois, 10 mois et 18 mois pour les déficits à expression variable, à 10 et 13 ans pour les déficits isolés en IgA et à 5 ans pour le syndrome de Wiskott Aldrich. Il semblerait que plus le déficit est important et plus les manifestations articulaires commenceraient tôt.

- b - La date d'apparition des manifestations rhumatismales par rapport aux premières manifestations infectieuses est variable, pouvant les précéder (obs. III) ou leur succéder (obs. I, II et IV) ou survenir en même temps (obs. V).

La littérature offre la même variabilité. Les observations de Julien Marie et de Verger 1965, comme une des nôtres, n° III, sont remarquables car la polyarthrite, seule manifestation pendant plusieurs mois, fit découvrir le déficit immunitaire.

- c - La date d'apparition des manifestations articulaires par rapport aux premières injections de gammaglobulines.

Dans toutes nos observations, comme dans celles de la littérature, les patients n'avaient jamais reçu de gammaglobulines lorsque sont apparues les premières atteintes articulaires sauf dans l'observation de Bloch-Michel (1952) où le malade recevait des gammaglobulines depuis 6 mois.

- d - Les premières articulations touchées sont toujours des grosses articulations. (Genou obs. I et IV, poignet, coude obs. II, épaule obs. III, cheville obs. VI).

L'allure de la première manifestation est variable allant de l'arthralgie jusqu'à plus souvent une arthrite vraie inflammatoire avec ou sans signes généraux, fièvre, éruption, hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, accélération de la vitesse de sédimentation.

B - L'EVOLUTION CLINIQUE DES ARTHRITES.

Dans le cas n° I, il s'agit d'une oligoarthritis avec deux poussées aiguës (genou et hanche) au moment de septicémies (à *Hémophilus influenzae* et à streptocoque L de Lancefield). Il est difficile de savoir si il s'agit d'atteinte inflammatoire ou suppurée car la ponction n'a pas été faite dans ce contexte.

Dans le cas n° II, il s'agit d'une oligoarthritis avec manifestations générales (fièvre, éruption, hyperleucocytose, VS accélérée).

Dans le cas n° III, Polyarthrite avec signes généraux intenses.

Dans le cas n° IV, monoarthrite évoluant d'une seule tenue sans manifestations générales.

Dans le cas n° V, polyarthralgies fébriles à rechute.

Dans le cas n° VI, oligoarthritis avec 2 poussées éloignées

Dans tous les cas qu'il s'agisse de mono, oligo, ou polyarthrites, on observe très peu de séquelles et en dehors des poussées, il y a une bonne restitution de la fonction de l'article. Il n'y a pas de forme ankylosante ni déformante.

Observations	Oligo ou mono-arthrite	Polyarthrite systémique	Polyarthralgies	Rhumatisme ankylosant	Signes radiologiques	Signes cutanés	Nodules
	I IV VI	II III	V	0	I III	I II III	II

Les observations I II III sont des hypogamma. à expression variable

IV et V sont des déficits en IgA

VI un syndrome de Wiskott-Aldrich.

Tableau n° VII - Symptomatologie clinique

C - ASPECT RADIOLOGIQUE.

Dans 2 cas (I et III), nous avons une atteinte radiologiquement visible. Déformation ovalaire de la tête fémorale (mais peut-être s'agissait-il d'une arthrite suppurée) et dans l'autre, remaniement de la hanche (clarté, opacité et irrégularité des contours). Dans le cas n°V il existe une ostéoporose.

Nos constatations rejoignent celles de la littérature, à savoir qu'il peut s'agir de mono, oligo ou polyarthrite, atteignant surtout les grosses articulations, dont l'évolution est résolutive mais fréquemment récidivante ou peut être d'une seule tenue (cas de Block-Michel (6)).

La discrétion des signes radiologiques est notée par tous (Good et Rostein 1957 - Mac Ewen 1962). On peut voir cependant des géodes, une ostéoporose, un pincement de l'interligne (Cabanet, Good et Rostein 1960), une érosion juxta-articulaire (Good et Rostein 1960 et cas de Blondet 1971) (Lawrence 1971).

D - MANIFESTATIONS ASSOCIEES.

a - nodules sous-cutanés.

Une de nos observations présentait un nodule sous-cutané, que nous n'avons pas biopsié. Il est signalé par Good et Rostein, 3 cas ; (40). Barnett 1 cas (3) ; Collins et Ellis 1 cas (23).

b - Manifestations allergiques.

Elles ont été étudiées par Goldfarb et Rudenberg et confirmées par Porter-Painter et Koret puis Israël-Axelain. Elles sont de type immédiat.

Nous en avons observé chez trois enfants sous forme d'urticaire diffuse (cas n° III) avec $IgE = 10^4$ ($IN < 300$), d'une urticaire aux poissons (cas n° VI) et d'un choc aux γ -globulines I. M. (cas n° I).

c - Autres manifestations.

- Atrophie optique bilatérale de Pierre AUB. ... (avec encéphalite ?)

nous avons un autre cas d'agammaglobulinémie, avec les mêmes manifestations ophtalmologiques mais sans manifestations articulaires.

- La thrombopénie avec splénomégalie chez Elisabeth COU.

que l'on retrouve chez son frère associée à une anémie hémolytique auto-immune, pose le problème des manifestations auto-immunes. Dans un cas de Good et Rostein, (40), un enfant présentant une agamma avec polyarthrite est décédé d'une atteinte rénale avec manifestations lupiques.

- Le psoriasis

est retrouvé dans la littérature une fois par Lawrence, de même qu'une ichtyose congénitale. La rareté ne permet pas d'en tirer de conclusion.

- d - Les manifestations infectieuses.

Cet aspect est à envisager dans une double optique.

- Tout d'abord considérer les infections qu'ont fait nos malades hypogammaglobulinémiques.

- Ensuite mettre en comparaison ces infections avec les manifestations rhumatismales.

- a - Les infections

Elles débutent dans les premiers mois pour les déficits à expression variable, par des infections O. R. L. à répétition, et pour le cas n° I deux septicémies (Hémophiles et streptocoques L.) et un abcès de la fesse et pour le cas n° III une giardiase.

Pour les autres, elles surviennent plus tard (4 à 5 ans). La conjonctivite trainante des cas n° I et III n'a pas fait la preuve de sa nature infectieuse.

- b - Rapport avec les manifestations rhumatismales.

Pour les cas n° I-II-IV, les manifestations articulaires survinrent après les premières infections.

Pour le cas n° V en même temps et pour le cas n° III avant les infections.

Quand au cas n° VI les manifestations articulaires survinrent 12 jours après Facteur de Transfert mais aussi 3 jours après transfusion de culot globulaire irradié.

Plus important sont à signaler les poussées d'arthrites du cas n° I, au cours des septicémies.

Il est difficile de faire la preuve de la nature suppurée de celles-ci car on redoute à faire une ponction chez de tels malades. La guérison a été obtenue avec le seul traitement antibiotique.

VII - ETUDE BIOLOGIQUE

A - LE SYNDROME INFLAMMATOIRE.

- La V. S. n'est jamais très accélérée sauf pendant les poussées du cas n° I.

- L'hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles est souvent contemporaine d'une infection associée.

- La fibrine, quand elle a été dosée était élevée au cours des poussées.

Ceci confirme les données de la littérature, où le syndrome inflammatoire est discret en dehors de 2 cas de Good et Rostein (1960).

B - MANIFESTATIONS RHUMATOIDES.

Rappel des facteurs rhumatoïdes.

- Individualisés par Waaler en 1940 et Rose en 1948, qui mirent les premiers en évidence la propriété qu'ont les sérums des malades atteints de polyarthrite chronique évolutive d'agglutiner les hématies de mouton sensibilisées par du sérum de lapin anti-mouton.

- Actuellement l'on sait qu'il existe de nombreux facteurs rhumatoïdes (IgM, IgG et IgA) qui sont des anticorps dirigés contre une IgG.

- Ils peuvent être classés (Clot.) (98) :

- 1 - en homospécifiques, dirigés contre les IgG humaines dénaturées, mise en évidence par la réaction du latex.
- 2 - en hétérospécifiques, dirigés contre les IgG de lapin mise en évidence par la réaction de Waaler Rose.
- 3 - en autospécifique, contre les propres IgG du sujet au niveau des déterminants génétiques des immunoglobulines du groupe Gm.

F. R.	Spécificité	Détection
IgM	anti IgG	WR ; latex ; R. R, I. F.
IgG	anti IgG	R. R. - I. F.
IgA	anti IgG	R. R. - I. F.

R. R. = rosettes rhumatoïdes - I. F. = immunofluorescence

D'après Clot, (Immunologie pratique ; journées d'estoril 1972).

- Les réactions de Waaler Rose et du latex ont été négatives chez tous nos enfants.

- La recherche de Rosettes rhumatoïdes a été positive (6 et 25 ‰) dans le cas n° II (forme oligoarticulaire avec manifestations générales) et n° V (10 ‰) (forme polyarticulaire avec manifestations générales).

Ceci rejoint les données de la littérature, où l'on ne trouve jamais le facteur rhumatoïde sauf dans un cas de Lawrence (55) un Waaler Rose positif chez un patient déficitaire en IgA et un latex positif sur une centaine d'hypogamma étudiées (avec ou sans atteintes articulaires).

C - ETUDE DU LIQUIDE SYNOVIAL.

Chez le patient n° IV, une étude du liquide a été faite à 2 reprises.

- La 1re, après 6 mois d'évolution, a montré un liquide hématique de formule inflammatoire non spécifique, pas de ra-gocyte.

- La seconde, après 1 an d'évolution, a montré 200 éléments par mm³ (45 ‰ petits lymphocytes, 12 % de grands lymphocytes ; 40 % de cellules monocytaires ou synoviales, 2 % de polynucléaires). Pas de cellule fixant les anti IgM, IgA ou IgG ou β 1 C en immunofluorescence.

Des études dans la littérature ont été faites sur les liquides synoviaux. Elles s'accordent toutes à montrer :

- une pauvreté en mucine (Good et Rostein 1960 (40) - Collins et coll. 1965 (23), Rawson (74), Gallacher (33), Barnet (3).

- une cytologie bigarrée non spécifique .
 - . Collins 1965 trouve 600 éléments (1/3 P.N. - 1/3 lymphocytes et 1/3 monocytes).
 - . Rawson 1966 trouve 9200 éléments (38 % de P.N. dont la plupart ont des inclusions - ragocytes ?)
- Sur le plan immunologique.
 - . Barnett signale dans son cas une baisse du complément ($20^u/ml$).
 - . Gallacher signale une absence de Facteur rhumatoïde et Rawson une réaction de latex négative.
 - . Cependant Barnett retrouve une faible quantité d'Immuno-globulines et un latex positif, de même que Rawson trouve des IgM mais ni IgA, ni IgM en immunoelectrophorèse alors qu'il retrouve en immunofluorescence des IgM et des IgG dans les cellules et le surnageant après ultrasons.

D - ETUDE DE L'HISTOLOGIE SYNOVIALE.

Elle a été possible chez la même malade (n° IV) montrant une synovite hyperplasique subaiguë compatible avec une mono-arthrite rhumatoïde la 1re fois (Dr. Guy-Grand) et une hyperplasie villeuse avec axe des franges infiltrés de plasmocytes et de lymphocytes la seconde fois (Dr Guy-Grand) : aspect rhumatoïde typique.

Pour Good (2 cas), Barnett (1 cas), Rawson (1 cas), Jarreway (2 cas d'enfants), Blondet (1 cas), on retrouve :

soit un aspect de synovite chronique non spécifique

soit des lésions typiques de maladie rhumatoïde, à savoir, une hyperplasie villeuse avec épaississement des franges, dépôts de fibrine, infiltrats lymphocytaires (et absence de plasmocytes : Rawson).

En I. F. la présence d'IgM sans IgG ni IgA dans le tissu synovial fut retrouvé dans les cas de Barnett et de Rawson.

E - ETUDE HISTOLOGIQUE DES NODULES SOUS-CUTANES.

Nous n'en avons pas dans notre expérience mais il en existe dans les observations de Collins (1965) (23), Good 1960 (40), 3 cas sur les 8 rhumatismes agammaglobulinémiques) et Barnett (3).

L'histologie montre un aspect semblable à celui des nodules sous-cutanés des maladies rhumatoïdes mais sans immunoglobulines en immunofluorescence.

F - ETUDE DE L'IMMUNITE HUMORALE.

Le dosage des immunoglobulines a été réalisé selon la méthode de diffusion radiale de Mancini. Les normes du taux des immunoglobulines sont rassemblées dans le tableau n° VIII (selon l'âge des enfants pour notre laboratoire).

	IgG mg/ml	IgA mg/ml	IgM mg/ml
Nouveau-né	8,5 à 13,5	0 à 0,5	0,06 à 0,16
1 à 3 mois	2,7 à 5,3	0,02 à 0,22	0,36 à 0,56
4 à 8 mois	2,8 à 6,8	0,1 à 0,58	0,4 à 0,84
9 à 12 mois	4,2 à 8	0,16 à 0,68	0,5 à 0,98
1 à 2 ans	5,3 à 10,1	0,34 à 0,78	0,54 à 1,06
2 à 3 ans	6,1 à 10,7	0,46 à 1,1	0,54 à 1,14
3 à 5 ans	6,8 à 11,8	0,66 à 1,34	0,5 à 1,14
6 à 8 ans	7 à 12,6	0,78 à 1,62	0,66 à 1,18
9 à 11 ans	8,3 à 14,3	1,02 à 1,94	0,68 à 1,28
12 à 15 ans	10,5 à 14,9	1,16 à 2,28	0,88 à 1,72
Adulte	9,2 à 14,8	1,42 à 2,62	0,88 à 1,84

Tableau n° VIII - Normes du taux des immunoglobulines chez l'enfant selon : Extrêmes I 1 Δ S

L'immunité humorale a été appréciée sur le taux des immunoglobulines, sur l'étude des immunoglobulines de membrane, des gammaglobulines agrégées, le taux des plasmocytes et le pourcentage de rosettes E.A.C. par rapport au nombre de lymphocytes.

L'ensemble des résultats est groupé dans le tableau n° IX.

	IgG % (1)	IgA % (1)	IgM % (1)	ImG de membrane $\lambda + \gamma + \mu$ 11	% globu- lines agré- gées	Rosettes E A C	Plasmocytes médullaires rectaux
I AUB... 14 ans	6	0	0		5	13	$\frac{1}{50\ 000}$
II BRE... 3 ans	0	0	0	0	0	23	-
III BEN... 4 ans	4	15	22	-	+	7	$\frac{1}{1\ 000}$
IV COU... 14 ans	110	32	69	-	-	-	-
V SEP... 15 ans	90	50	40	-	-	-	-
VI RIG... 8 ans	80	390	16	42	15	4	-

Tableau n° IX - Etude de l'immunité humorale
(1) exprimées en % de la normale pour l'âge

Le taux des immunoglobulines est exprimé en pourcentage de la normale pour l'âge.

Le taux des immunoglobulines de membrane et des gamma-globulines agrégées et des rosettes E. A. C. est exprimé en pourcentage des cellules positives en I. F. pour les premières et formant rosette pour la dernière par rapport au nombre total de lymphocytes.

De l'analyse du tableau il ressort que le déficit B n'est jamais total, il y a toujours la présence de cellules B (marquées par rosettes E. A. C. ou ImG de membrane).

Les 3 premières observations peuvent être classées dans le groupe des déficits humoraux à expression variable, les 2 suivantes dans les déficits en IgA et même pour la 5e dans les déficits en IgA et IgM.

L'observation n° VI est le syndrome de Wiskott Aldrich.

Lorsque l'on considère la réponse en anticorps, aux stimulations on remarque :

- que les anticorps de vaccination sont toujours à des taux très bas, même après restimulation.
- Par ailleurs les antistreptolysines sont toujours à des taux très bas, de même que les anticorps antirubéolique.
- La recherche des allohémagglutinines naturelles, quand elle a été recherchée (deux cas) à toujours été négative.

G - ETUDE DE L'IMMUNITE CELLULAIRE (voir tableau n° X).

Cette étude montre souvent une pauvreté des réponses de l'hypersensibilité retardée (notamment à la P. H. A.) sauf pour les cas n° I et II où il existe une H. S. R. fortement positive à l'antigène vaccinal.

Par ailleurs les tests de transformation lymphoblastique sont toujours fortement positifs, parfois deux à trois fois supérieure à la réponse du témoin.

Les rosettes E (lymphocytes tymodépendants) sont toujours positives dans les limites des réponses normales.

Les réponses des T: lymphocytes en culture mixte (obs. I II III et VI après facteur de transfert) sont aussi normales.

	Lympho. circulants /mm ³	PHA 0, 01	Hypersensibilité retardée				Test de transformation lympho. (culture de 3 j). (1)				Rosette E %	CML (2) culture de 5 jours
			Tub. 10 ^u	Var. 20 ^u	cd. 1 1000	DNCB	Vaccine	PHA 1 600	PWM 50µg/ ml	Con A. 50µg/ ml		
N° I AUB...	3 500	+	BCG = 1970	-	+	-	++	123	135	73	78	2
N° II BRE...	5 500	-	pas de BCG	+	-	+	++	30	31	32	-	16
N° III BEN...	4 000	-	BCG 1970	-	-	-	-	23	40	26	87	19
N° IV COU...	3 500	-	BCG ? -	-	-	-	-	69	-	-	64	-
N° VI RIG...	4 000	(I) - (II) -	- +	- -	- -	- +	-	1 74	- 85	- 46	21 12	- 6

I - avant facteur de transfert II - Après facteur de transfert.

Tableau n° X - Etude de l'immunité à médiation cellulaire

(1) - exprimé en index de prolifération - (N = 50 à 200) soit le rapport entre l'incorporation de thymidine tritiée, au DNA in vitro, des cellules stimulées sur l'incorporation aux cellules non stimulées.

(2) - CML : culture mixte leucocytaire, exprimée en index de prolifération (N = 10 à 30).

(3) - Abréviation - PHA = Phytohémagglutinine. Tub = Tuberculine
DNCB = dinitrochlorobenzène PWM = Poke-Weed mitogen Var = Varidase
Con A = concanavaleine A. cd = candidine

Ces résultats sont difficilement comparables à ceux de la littérature ou l'étude de l'immunité à médiation cellulaire n'est encore que fragmentaire.

Dans toutes nos observations et dans la limite de nos tests actuels, l'on peut dire que l'immunité à médiation cellulaire est normale, quantitativement et qualitativement.

H - ETUDE DE L'AUTO-IMMUNITE (voir tableau page suivante)

Chez COU... La recherche d'anticorps antiplaquettes et antileucocytes a toujours été négative. Le test de Coombs indirect a mis en évidence une allo-immunisation anti-globules rouges anti C et anti Lewis $\bar{a}$. Cette enfant a un frère atteint d'un purpura thrombopénique.

L'observation du tableau montre :

- une absence d'anticorps anti immunoglobuline chaque fois que cela a été recherché. Il ne semble pas y avoir d'immunisation envers les gammaglobulines que l'on injecte à ces malades (cependant la recherche n'a pas été faite chez tous).
- La présence d'anticorps anti-muscles lisses est sans valeur car les taux de dilution sont trop élevés.

I - ETUDE DE L'IMMUNITE NON SPECIFIQUE.

Dans les 3 cas étudiés, l'immunité non spécifique, liée aux polynucléaires (phagocytose, bactéricidie et réduction du nitrobleu de tétrazolium) fut normale, hormis

	Complément hémolytique total N=42 F7 ^u	Phagocytose	Réduction du NBT	Bactérici- die
AUB...	74 et 68	normale	basse 1 fois puis normale	normale
BRE...	64	normale	basse 2 fois	normale
BEN... Abd	69 et 74	normale	normale	

deux fois une réduction du N.B.T. basse, (l'interprétation de ces 2 taux bas sur les 3 est délicate).

	Al anti- immuno- globuline IgG, IgM, IgA.	Coombs	Ac anti organes	Cell LE	Ac anti- nucléaire IF.	anti- noyau	anti- mito- chondrie
AUB... I	0	0	muscle lisse $\frac{1}{20}$ sans va- leur	0	0	0	0
BRE... II				0	0	0	0
BEN... III	0	0	0	0	0	0	0
COU... IV		0	muscle lisse ⊕	0	$\frac{1}{50}$	0	0
SEP... V		0		0			

Etude de l'auto-immunité.

Le complément hémolytique total est toujours élevé dans le sérum.

Au total, nous voyons que dans toutes ces observations il existe un déficit de la lignée B mais avec présence des cellules B et une lignée T apparemment normale.

VIII - ETUDE DU TRAITEMENT

Il est intéressant de noter que le syndrome articulaire n'a été observé que chez des patients non encore traités par les γ globulines (Chaptal (19)). Ceci est le fait de toutes nos observations, mais semble en contradiction avec le cas de Bloch-Michel (6) qui a commencé ses manifestations articulaires 6 mois après les premières injections de gammaglobulines.

La plupart de nos cas (les 3 hypogammas à expression variable) ont bénéficié de la thérapeutique par les gammaglobulines I. M. En effet, nous n'avons pas eu de reprise des manifestations articulaires. Il semble donc que ces γ globulines puissent être efficaces au titre de la prévention des rechutes. (0,5 ml/kg de gamma 16,5 % tous les 15 jours).

Pour le traitement de la poussée rhumatismale, dans le cas n° I, les antibiotiques ont guéri parallèlement septicémie et arthrite (mais n'était-ce pas une arthrite suppurée ?).

Quand à la corticothérapie, dans les cas où elle fût employée I, II, V, elle ne semble pas avoir eu d'effet spectaculaire, mais il est difficile dans juger tant le génie évolutif de ces arthrites est variable.

Quant au facteur de transfert, employé dans le cas n° VI de Wiskott-Aldrich, c'est quelques jours après son injection qu'apparurent les manifestations rhumatismales (il est à noter qu'il avait aussi reçu quelques jours auparavant une transfusion de culot globulaire). Cependant ce facteur de Transfert a permis de rétablir chez cet enfant une immunité cellulaire qu'il n'avait pas auparavant.

Les données de la littérature peuvent tempérer notre enthousiasme pour les gamma-globulines, car dans les cas de Bloch-Michel (6), Verger (85), Megard (61), les patients ont fait des rechutes sous gamma-globulinothérapie.

Le malade de Megard, comme notre malade n° I à fait un choc de type anaphylactique au décours de l'injection intramusculaire de γ -globulines.

IX - ESSAIS D'INTERPRETATION

A - PROBLEME NOSOLOGIQUE.

Les manifestations rhumatismales des agammaglobulinémies représentent-elles une entité propre ou bien font-elles partie des polyarthrites rhumatoïdes ?

Contre l'identité l'on retiendra :

- qu'il s'agit souvent de formes mono ou oligoarticulaires.
- que leur évolution est plus transitoire.
- qu'il n'y a que plus rarement des signes inflammatoires.
- qu'il n'y a pas ou presque de lésions radiologiques.
- que la sérologie rhumatoïde est souvent ou toujours négative.
- que l'évolution ne se fait jamais vers l'ankylose.

A ces arguments il faut objecter :

- que la sérologie est pratiquement toujours négative chez l'enfant et à fortiori s'il est agammaglobulinémique.
- que de nombreuses maladies rhumatoïdes de l'enfant ne sont que pauci-articulaires sans signe inflammatoire.

Pour l'identité, des arguments importants plaident :

- la biopsie synoviale montre les mêmes lésions histologiques (notre cas et les cas de Good, Barnett, Rawson, Janeway, Blondet).
- L'existence de nodules rhumatoïdes dans 3 cas de la littérature. (Good et Rostein), (Collins) et (Barnett).

On peut donc assez légitimement admettre une théorie uniciste.

B - PROBLEME ETIOLOGIQUE.

Nous n'avons jamais retrouvé d'étiologie définie, en particulier dans les prélèvements virologiques et la sérologie virale n'est d'aucun appoint.

De plus, nous ne retrouvons pas dans la littérature de données étiologiques.

Dans les polyarthrites rhumatoïdes, Maudin et Serre (99) auraient obtenu dans des co-cultures de fibroblastes et de synoviocytes des effets cytopathogènes lors de passage aux subcultures. D'autres auteurs auraient retrouvé, qui un mycoplasme, qui des organismes diphtéroïdes, qui des paramyxovirus. (Clot-D'estoril) (98). Ces travaux méritent confirmation.

Notkins pense qu'un virus lent est capable d'induire des maladies à immuno-complexes (virus-anticorps) (99) dans lesquels le virus (en excès d'antigène) permet la perpétuation de l'infection et la formation d'anticorps dirigés contre les complexes anticorps virus.

Il ne faut pas oublier que dans un de nos cas (n° I) ; l'arthrite a pris un aspect inflammatoire lors des septicémies. Celle-ci fût sensible aux antibiotiques en quelques jours. S'agissait-il de formes suppurées ? Toujours est-il qu'il faut proscrire tout prélèvement ou injection locale.

C - SYNTHESE PHYSIOPATHOLOGIQUE

Plusieurs hypothèses peuvent être émises.

- 1 - Le conflit antigène-anticorps dans l'articulation (antigène infectieux persistant chez un hypogammaglobulinémique) entraînerait une inflammation locale auto-entretenu - (Fudenberg (99)).

En témoignent - une baisse du complément (Barnett)

- l'existence de ragocytes à IgG, IgM (Rawson)
- un latex positif (Barnett).

En fait ces constatations sont rarement retrouvées.

- 2 - L'hypothèse plus séduisante ferait intervenir l'immunité à médiation cellulaire. Celle-ci est étayée par
 - l'aspect histologique (manchon cellulaire péri-capillaire, infiltrats de mononucléaires).

- les données expérimentales.

- a - Braunsteiner a démontré que les lymphocytes des Polyarthrites évolutives ont un pouvoir cytotoxique sur les cellules synoviales en culture (99).
- b - La maladie des Adjuvants de Pearson et Waksman (99) chez le rat, donne un tableau de Polyarthrite avec forte H.S.R. et absence d'anticorps fixant le complément. Cette maladie est transmissible par injection de lymphocytes.

Ces deux hypothèses semblent vraies mais leur responsabilité respective semble inégale.

Toute réponse immunitaire met en jeu les deux voies B et T.

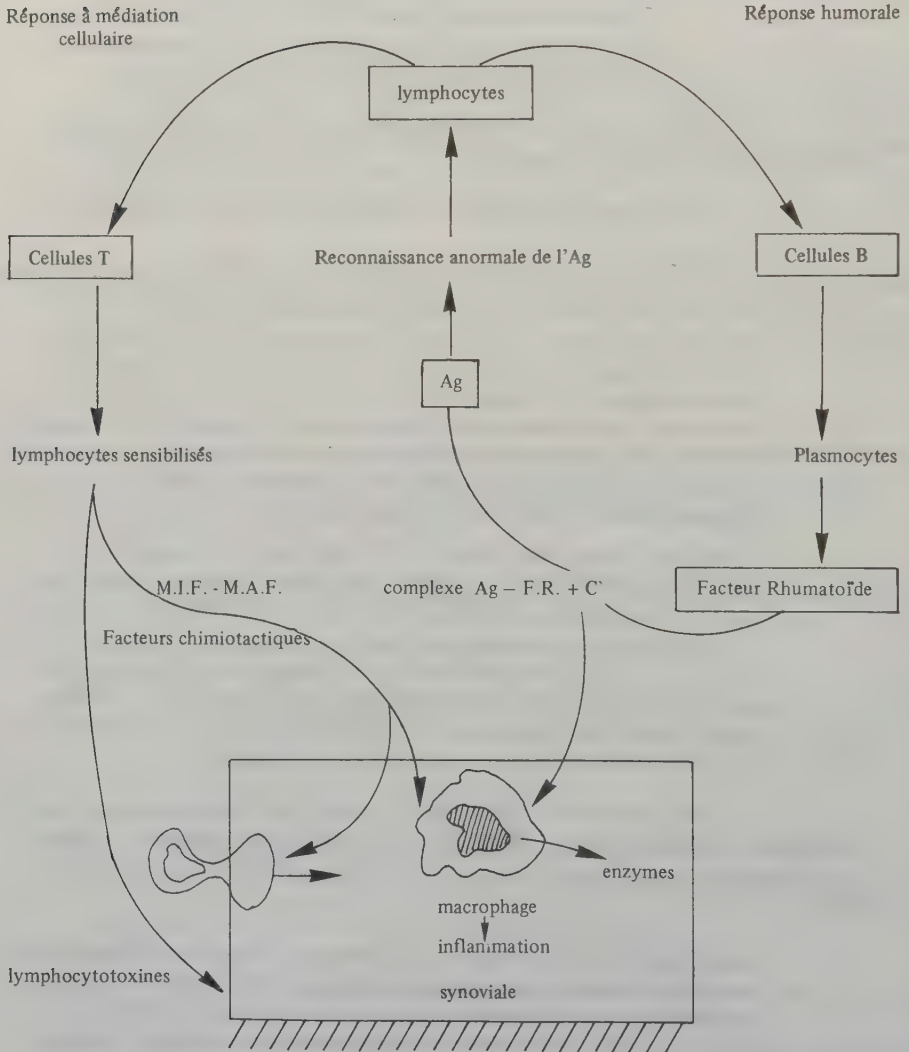
Il semble que le lymphocyte sensible à l'antigène reconnaisse celui-ci de façon anormale et de là partent deux réponses.

- l'une, humorale, liée aux lymphocytes B, donnera lieu à la formation de plasmocytes qui secréteront des Immunoglobulines (Facteurs Rhumatoïdes). Ces dernières forment des immunocomplexes avec utilisation du complément, l'ensemble phagocyté par le macrophage (phagocytes) peut être détruit ou donné lieu à la libération de substances phlogogènes (enzymes) d'où l'inflammation.
- l'autre à médiation cellulaire, liée aux lymphocytes T donnerait lieu à la formation de lymphocytes T sensibilisés qui arrivés au niveau de la synoviale (où demeurerait l'antigène) y sécrèteraient des lymphokines, à savoir du M.I.F. (100), retenant les macrophages mais aussi des lymphocytotoxines, responsables de la synovite, s'agissant donc d'une hypersensibilité à médiation cellulaire au niveau synovial.

Dans les manifestations articulaires des hypogammaglobulinémies la réponse des B lymphocytes serait accessoire ou nulle et la réponse des T lymphocytes serait prépondérante voire exclusive.

- Que l'arthrite soit liée à la présence d'immuno-complexe ou à une lymphocytotoxicité locale, comme c'est le plus probable, cela ne résout pas le problème primitif. En effet quel est la nature de l'immunogène, source de sensibilisation ? Pourquoi-y-a-t-il une déviation de la reconnaissance de cet antigène au niveau du récepteur ou de l'effecteur ?

Peut-on en rapprocher les arthralgies qui accompagnent la plupart des viroses ? Celle-ci n'était peut être que des manifestations légères ici et plus graves chez les hypogammaglobulinémiques.



SCHEMA N° 1

OBSERVATION N° I.

AUB. . . Pierre - né le 26 septembre 1969, grossesse et accouchement normaux. P. N. = 4 280 - premier cri immédiat, mais mis sous oxygène en incubateur pendant 4 heures 30.

Antécédents : Père : B. P. quelques infections cutanées. Une soeur décédée à 22 ans de leucémie.

: Mère B. P. deux frères décédés à 4 mois et 5 mois d'entérite et une soeur décédée à 3 ans de méningite probable.

: Fratrie de Pierre - un frère 11 ans B. P. , une soeur 5 ans B. P. et une soeur 7 ans avec bronchites à répétition vers l'âge de 6 mois.

Antécédents personnels.

- A 15 mois (déc. 70), vaccination antivariolique avec généralisation de la vaccine durant 4 mois et disparue lors de l'injection de gammaglobulines.
- A 2 ans 1/2 rougeole bénigne.

Histoire de la maladie.

- A 9 mois ; hospitalisation à l'hôpital du Havre pour gastro-entérite à coproculture négative. Examen clinique normal, bon développement staturopondéral (76,5 cm ; 9,300 kg ; 45 cm de P. C.). Hémogramme normal (3 500 lymphocytes par mm³).
- De 9 mois à 18 mois ; nombreuses rhinopharyngites et une conjonctivite avec oedème très important.
- A 18 mois - gonflement anormal du genou droit, persistant jusqu'à 22 mois (juillet 71) date de l'hospitalisation.
- A 22 mois - Hospitalisation pour une septicémie à *Hémophilus influenzae*, (deux hémocultures positives) avec arthrite du genou droit et de l'interphalangienne proximale du médium droit - VS-60/89-guérison de la septicémie avec Colimycine-Thiamphénicol pendant 1 mois (VS 2/4 et hémogramme normal). Cependant l'atteinte articulaire persiste - Sortie en septembre 1971 avec 10 mg prednisone et 2,50 g d'aspirine par jour.
- A 25 et 26 mois - persistance des arthralgies, genou, poignet et IIe et IIIe doigts droits - (VS=6/10).

- De 2 à 3 ans nombreuses rhinopharyngites.
- A 3 ans - (aout 72) ; apparition d'un strabisme avec myopie (verres correcteurs).
 - sept 72 - découverte d'une atrophie optique bilatérale (E. E. G. = tracé beaucoup trop lent dans son ensemble sans focalisation).
 - découverte d'une agammaglobulinémie - (Protides = 66 g/l - Alb = 46 g/l - α_1 = 3 g/l α_2 = 9 g/l β = 8 g/l - γ = 0).
 - (Hémogramme normal ; myélogramme = 0, 1 plas-mocyte pour 5 000 cellules).

C'est devant cette agammaglobulinémie avec polyarthrite et atrophie optique bilatérale que Pierre est hospitalisé dans le secteur d'Immuno-hématologie le 25 sept. 72.

Il a alors 3 ans, bon développement staturopondéral (16, 500 kg ; 92 cm).

- Examen des organes hématopoïétiques normal (foie, rate, ganglions, végétations adénoïdes, amygdales).
- Arthrite isolée du genou droit.
- Examen ophtalmologique - atrophie optique bilatérale avec électrorétinogramme subnormal. (P. L. = 20 éléments et 0,20 gr. d'albumine). Vitesse de conduction nerveuse normale. E. E. G. tracé trop lent sans signes en foyer (9 X 72) - Q D = normal mais handicap sensoriel.

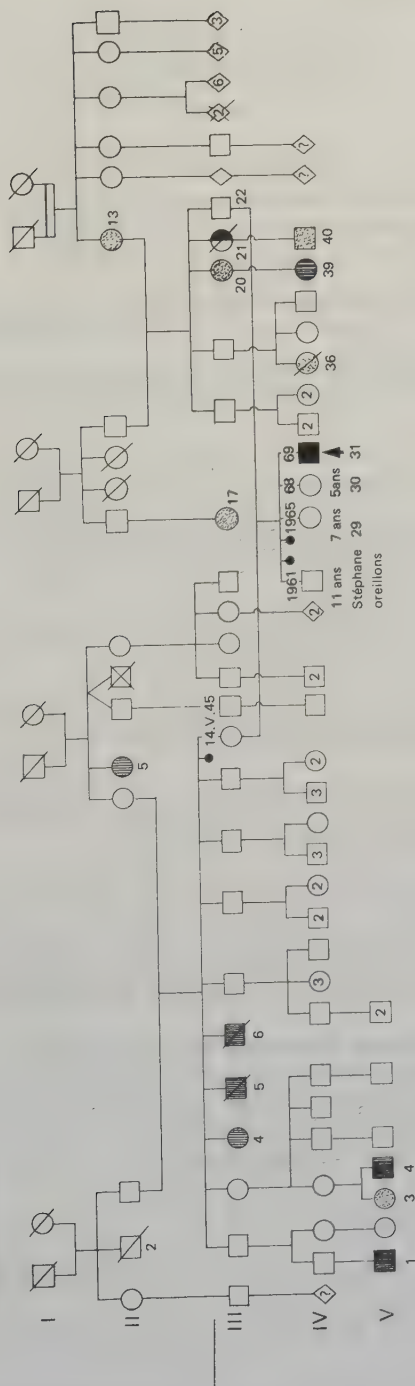
L'hospitalisation est émaillée, lors d'une tentative de baisse de la corticothérapie (10 à 5 mg/j) ; d'une poussée d'arthralgies diffuses avec rash cutané et regression rapide avec reprise à 25 mg de prédnisone.

Cinq jours plus tard ; septicémie à streptocoques du groupe L de Lancefield et arthrite de la hanche droite (psotitis, augmentation de la chaleur locale). VS 80/109. La radio montre "quelques anomalies de la tête fémorale". Pas de ponction (agammaglobulinémie). Guérison de la septicémie et de l'arthrite avec 1 mois d'antibiotiques, corticoïdes, gammaglobulines (1,6 g tous les 2 jours I. M.) et traction.

Sort avec 5 mg de cortancyl, 10 ml de gammaglobulines tous les 15 jours, 1,50 g d'aspirine et traction.

Pendant l'hospitalisation le bilan suivant a été fait (l'interprétation en est délicate car sous corticoïdes).

- Hémogramme normal en dehors d'une polynucléose neutrophile à 11 000 par mm³.
- Myélogramme - 2 plasmocytes pour 1 000 éléments.
- Electrophorèse - Protides 61 g/l Albumine - 41 g/l
 - α_1 globuline - 2,5 g/l
 - α_2 - 6,5 g/l
 - β - 8,5 g/l
 - γ - 2,50 g/l



II₂ - décédé d'un cancer généralisé.

II₅ - décédé de méningite.

II₁₃ et III₁₇ - scoliose ainsi que III₂₀.

III₄ - sœur décédée à 3 ans de méningite probable.

III₅ - frère décédé à 4 mois d'entérite aigüe.

III₆ - Jean, décédé à 5 mois d'entérite aigüe.

III₂₁ - Décédée à 22 ans de leucémie.

III₂₂ - Père de Pierre, nombreuses infections cutanées dans l'enfance.

IV₂₉ - Sœur de 7 ans, ayant de nombreuses bronchites à répétition (adénoflectomie à 6 mois).

IV₃₆ - Malformation cardiaque.

V₁ - Quelques bronchites à 18 mois.

V₃ - Malformation cardiaque.

V₄ - Très nombreuses bronchites à 13 mois.

- Immunoélectrophorèse

- IgG < 0,75 mg/ml (N = 6 à 15 mg/ml)
- IgA < 0,05 mg/ml (N = 0,66 à 1,35 mg/ml)
- IgM < 0,22 mg/ml (N = 0,5 à 1,14 mg/ml)

- La sérologie rhumatoidale est négative (latex, Waaler Rose...)
- La sérologie auto-immune est négative (cellule LE, anticorps, antinoyaux, nucléaire en immunofluorescence...).
- Le complément est à 74 U/ml (N = $42 \pm 7 \text{ U/ml}$).
- L'hypersensibilité retardée est positive à la P H A, candidine vaccine et DNCB, négative à la tuberculine, varidase.
- Les tests de transformation lymphoblastique aux mitogènes non spécifiques, (PHA, Pokeweed mitogène, concanavaline A) sont normaux.
- Les rosettes E 3 % EAC = 1 %
- La culture mixte donne une transformation peu élevée.
- L'immunité non spécifique montre un abaissement net de la réduction du N. B. T., tandis que phagocytose et bactéricidie sont normales.
- Le groupe HLA est $\frac{\text{HLA}_2 ; \text{W}_{27}}{\text{HLA}_3 ; \text{W}_5}$

Pierre sort avec 1,6 g de gammaglobulines en I. M. tous les 15 jours, 5 mg de prédnisone et 1,50 g d'aspirine par jour.

L'évolution de 3 à 4 ans (sept. 72 à nov 73), sous ce traitement, fut satisfaisante hormis à 3 ans 1/2 une arthralgie du genou gauche et du poignet gauche (sans signe objectif - VS 8/20).

A 4 ans (sept. 73) réhospitalisation (17,100 kg - 101 cm) ou l'on constate :

- une discrète limitation des rotations de la hanche droite avec déformation ovalaire au niveau du noyau de la tête fémorale droite.
- une gêne à l'extension du genou droit avec infiltration du creux poplité.
- VS 9/20 - Hémogramme normal

A 4 ans et 4 mois (jan. 74) nouvelle hospitalisation - (17,300 kg - 106 cm).

- Sur le plan ophtalmologique.

- atrophie optique bilatérale, avec baisse de l'acuité visuelle surtout à gauche.
- L. C. R. normal - E. E. G. globalement perturbé avec anomalies lentes.
- Quotient de développement normal mais instabilité et handicap sensoriel.

- Sur le plan articulaire.

- limitation douloureuse de la hanche droite (rotations externe et interne ; flexion ; adduction) avec irrégularité radiologique de l'épiphyse fémorale.
- Extension douloureuse des deux poignets avec à la radio : asymétrie de maturation et retard à gauche.
- L'examen clinique des genoux est normal mais à la radio irrégularité de la partie postérieure des condyles sans réaction articulaire.

- Sur le plan infectieux, présence de streptocoques α hémolytiques dans la gorge.

- Sur le plan biologique, alors qu'il ne reçoit plus ni corticoïdes, ni gammaglobulines depuis 3 semaines.

Hémogramme (3 660 lymphocytes - 15 000 poly. neutro par mm³)

V S 27/37

Electrophorèse 3,3 g/l de gammaglobulines (10,50 g d' α^2).

Immunoélectrophorèse : IgG 2,28 mg/ml (N 6,8 à 11,8)
aucune trace d'IgA ni IgM

Immunglobulines de membrane - 0 % de Δ et γ ;
10 % de Δ ; 5 % de gammagl. aggrégés.

Complément 68 u/ml (N = 42 $\pm$ 7).

Anticorps de vaccination faible mais non nuls.

Auto-anticorps négatif.

Rosettes - E 78 % (Témoin 73)

- EAC 13 % (Témoin 17 %).

Hypersensibilité retardée, nulle pour tous les antigènes utilisés.

Pierre est sorti avec un traitement de gammaglobulines IM (0,5 ml/kg tous les 15 jours), il a fait lors de la première injection après la sortie, un choc (rash, hypotension, tremblements) ressemblant à un choc anaphylactique réversible en quelques heures.

Au total : Il s'agit d'un enfant de 4 ans, présentant une hypogammaglobulinémie à expression variable (présence de cellules B) avec une atrophie optique bilatérale ; manifestations articulaires, ces dernières évoluant par poussées avec atteinte radiologique au niveau de la hanche droite.

OBSERVATION N° II. BRE... Eric.Antécédents personnels.

- né le 2 février 1971, grossesse normale, accouchement à terme hémorragique, PN = 4 190g.
- Hémogramme à 6 jours montre 3 100 000 GR, d'où transfusion Orh
- Vaccinations - DTcoq polio buccal en nov, déc, 71 et janvier 72
 - VAV en février 72
 - Pas de BCG

Antécédents familiaux. - Pas de consanguinité

Les dosages des Immunoglobulines chez les parents et dans la fratrie sont très normaux.

Histoire de la maladie.

- Adénoïdectomie à 14 mois (Av. 72) en raison de nombreuses rhinopharyngites dans la 1re année.
- A 16 mois (juin 72), hospitalisation en chirurgie pour arthrite inflammatoire du poignet droit, sans lésion radiologique, suivie d'une atteinte du coude gauche d'où transfert en médecine - où l'on constate : (Dr. Fessard CHU de Rouen).
 - développement staturo pondéral normal (+ 1 Δ S)
 - Altération de l'état général
 - Arthrite du coude gauche, poignet droit normal
 - Eruption maculopapuleuse rosée sur les membres inférieurs
 - Absence d'hépatosplénomégalie - Pas d'atteinte pleuropéricardique, oculaire, ni rénale.

Examens complémentaires :

- Hyperleucocytose à 24 700 avec 74 % de P.N.
- Vitesse de sédimentation à 60 mm à la 1re heure.
- Hyper² globulinémie à 28 %.
- Rosettes rhumatoïdes à 6 °/∞
- Absence de cellules L.E. et d'anticorps antinucléaires.
- Déficit en gammaglobulines (1,80 g par litre).

Devant cette polyarthrite avec hypogammaglobulinémie, on fait un bilan immunitaire complet.

a - humorale - Immunoglobuline - IgG < 100 mg/ml

IgM et IgA non détectables.

- Anticorps circulants

- . allohémagglutines anti A et B - nulles (groupe ORh)
- . antistaphylolysines négatives
- . ASLO < 50 u / ml.
- . antistreptokinase, taux normal
- . anticorps de vaccination faible (Tétanos $\frac{1}{200}$,
Polio I ; III = $\frac{1}{20}$ et $\frac{1}{160}$ seul taux correct).

- L'étude des allotypes Gm retrouve seulement des allotypes Gm 1-2-21, à expression diminuée).

Etude des tissus lymphoïdes.

- Thymus non visible sur les radios ; pas adénosplénomégalie ; pas de grosses amygdales.
- La lymphocytose sanguine est normale de 5 à 6 000/mm³.
- La plasmocytose médullaire est nulle comptée sur 1 000 éléments.

Etude de l'immunité cellulaire.

- T. T. L à la P. H. A normal.
- HSR au DNCB très positif (phlyctène de 2 cm = brûlure ?)

L'évolution clinique.

La poussée articulaire aigue du coude gauche a été jugulée avec 2mg/jour de prédnisone donnée avant la découverte du déficit. Le sevrage des corticoïdes n'a donné qu'une récurrence douloureuse du poignet droit sans signe objectif.

Les gammaglobulines (10 ml à 16 %, toutes les 3 semaines) ont été commencées et les manifestations articulaires ont totalement disparu. Actuellement avec 4 mois de recul, elles ne sont pas réapparues. Eric va bien, hormis une conjonctivite tenace et de fréquentes rhinopharyngites.

Il est réhospitalisé dans le secteur d'immunohématologie des Enfants Malades. (Pr. Ag. Griscelli Sve. Pr. Mozziconacci) pour complément d'informations. (La dernière infection de gammaglobulines remontant à 1 mois 1/2).

Il a alors 19 mois (Poids et Taille + 1 Δ S). Les articulations sont toutes indolores et mobiles. Découverte d'un foyer infectieux de la base du poumon droit (ampicilline) guéri en quelques jours.

Examens biologiques.

- . Hémogramme . 4 600 000 GR. 10,3 gr. d'hémoglobuline
- . 16 600 GB dont 87 % de P.N.
- . 670 000 plaquettes.

. VS - 35/87

. Examen ophtalmologique normal

. Latex, Waaler Rose, facteur antinucléaire négatifs

. Complément 64 u / ml ($N = 42 \pm 7$)

. Immunité humorale confirme l'agammaglobulinémie

IgG = 0,52 mg/ml $N = 4$ à 8

IgM < 0,45 mg/ml $N = 0,5$ à 1

IgA < 0,05 mg/ml $N = 0,16$ à 0,68

Rosette EAC (cell. B.) effondrées - 1 %

Biopsie rectale : absence de plasmocyte au niveau de la muqueuse rectale, marquée par un anti IgM, IgG et IgA.

Immunité cellulaire.

- T, T, L à la PHA normal (de plus pas d'inhibiteur sérique)
(Transformation des lymphocytes dans son sérum normale).
- H.S.R. très positive à la vaccine
positive à la candidine et à la varidase.
- Rosettes E (cellules T.) normal à 29 % (comme le témoin)
- Culture mixte : réponse normale

Sérologie rhumatofde.

- Latex - Waler Rose négatif
- Rosettes rhumatofdes 25 ‰

Immunité non spécifique.

- Test au nitrobleu de tétrazolium anormalement bas. (50 % du témoin)
- Phagocytose normale
- Bactéricidie basse

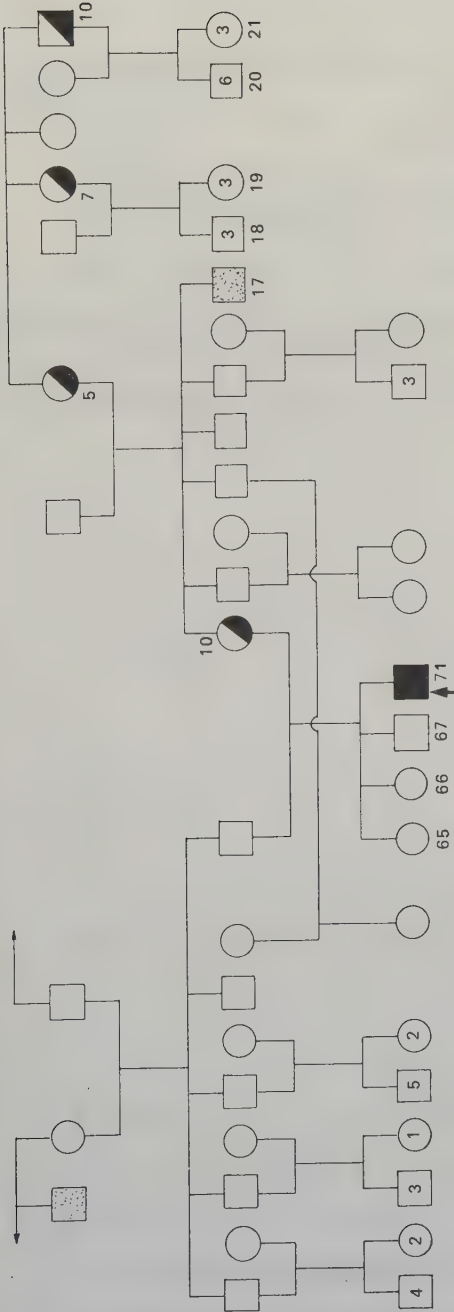
Eric a été revu en janvier 73, puis en octobre 73. Il n'a eu aucune autre manifestation articulaire (il reçoit régulièrement 10 ml de γ globulines à 16,5 % tous les 15 jours).

Il est à noter que la soeur Isabelle HLA identique (HLA 11 - W 5) (HLA 9 - W 17) a une culture mixte négative (aucune prolifération) avec les lymphocytes d'Eric.

Un nouveau T, T, L à été refait en octobre 73.

TTL a la PHA + index 34 pour un témoin à 14

PWM + index 34 pour un témoin à 29



I₅ - Grand - mère maternelle PCE.

I₇ - Grand-tante maternelle PCE.

I₈ - Grand-tante maternelle, DCD de méningite tuberculeuse

I₁₀ - Grand-oncle maternel, PCE.

II₁₀ - Mère - âgée de 27 ans présente une polyarthrite typique corticostéroïdienne - évoluant par poussée - (latex, Waaler-Rose, facteur anti-nucléaire négatif).

II₁₇ - Hydrocéphalie

II₁₉ - Une des 3 filles a une Polyarthrite

II₂₁ - Une fille a une maladie articulaire sans infection - 2 ou 3 frères ou sœurs ont une maladie articulaire sans infection.

Con A + index 35 pour un témoin à 60
 SAL + index 90 pour un témoin à 120

HSR - Tuberculine négative (pas de BCG)

- Candidine 1/1000 rougeur seulement sans induration

- Varidase 20^u négative

- Vaccine fortement positive

Immunoélectrophorèse IgG = 1,85 mg/ml (N = 6,1 à 10,7)

IgM = 0,33 mg/ml (N = 0,54 à 1,14)

IgA = 0 (N = 0,46 à 1,1)

Au total, il s'agit d'un enfant de 3 ans, présentant une hypogammaglobulinémie à expression variable, découverte à l'occasion d'une polyarthrite, celle-ci n'ayant pas réapparu sous gammaglobulines.

C'est le 1er cas familial, mais avec des antécédents familiaux maternels de rhumatisme inflammatoire chronique.

OBSERVATION N° III.

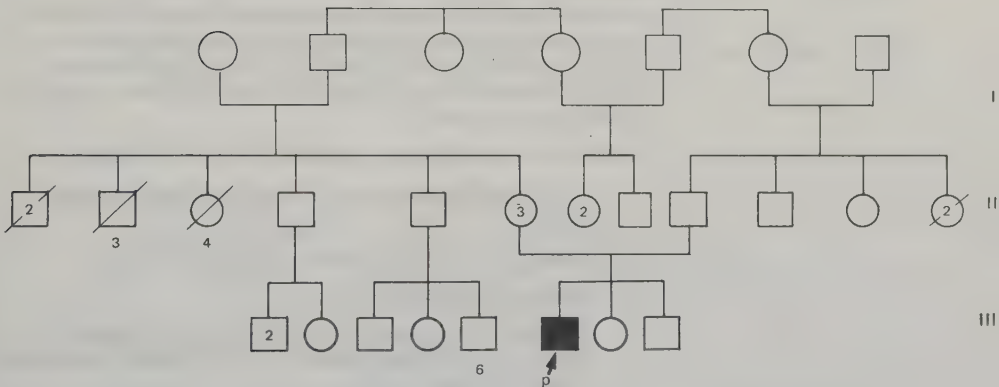
BEN ABD.... Lahouri - né le 4 septembre 1969 - groupe A rh positif.

Antécédents personnels.

- 3e grossesse normale, accouchement normal, PN = 2 400 g.
- Vaccins sans histoire - (coq- 12/69 - 1/70 - 2/70) (VAV - 05/70)
polio 1 seule ingestion 07/70) BCG 04/70 sans contrôle ultérieur).
- Nombreuses diarrhées dans la première année, quelques rhinopharyngites, pas d'otite.

Antécédents familiaux.

- Pas de consanguinité.



II₁ - 2 oncles maternels décédés dans le jeune âge.

II₃ - 1 oncle maternel décédé à 1 an de diarrhée

II₄ - 1 tante maternelle décédée dans le jeune âge

II₁₃ - 2 tantes paternelles décédées à 4 ans

III₆ - un cousin germain hospitalisé en Avignon pour méningite en juillet 1971.
(guérison).

Histoire de la maladie.

- A 1 an. Début de troubles par des douleurs scapulaires durant 48 heures puis au niveau des hanches, survenant tous les 3 à 4 mois.
- A 1 an 1/2 (Janvier 71). Au cours d'une atteinte articulaire, apparition d'une ulcération escarrifiée au niveau de la hanche gauche, régression en quelques jours avec antibiotiques (anémie 8,75 g d'hémoglobuline).
- 3 ans (aout 72). Abscesses de la cuisse avec 39°5 donnant une fistulisation avec cicatrice.
- A 3 ans 3 mois (jan. 73). Hospitalisation dans le service du Pr Guran à Versailles pendant 1 mois 1/2. où l'on constate :
 - un retard staturopondéral (Poids 12,700 kg - Taille 91 cm).
 - une impotence de l'épaule gauche avec 39°7 (mobilisation impossible, douloureuse, avec articulation chaude et tuméfiée) = Arthrite inflammatoire de l'épaule gauche.
 - amyotrophie de la cuisse gauche avec claudication et psoriasis.
 - une urticaire fugace et récidivante
 - quelques pétéchies à 2 reprises lors de l'hospitalisation
 - des épisodes de diarrhées sanglantes fébriles
 - les radios montrent un remaniement ancien de la hanche gauche avec métaphyse gauche élargie, et des zones de clarté et opacité à son niveau. Contour irrégulier du noyau épiphysaire. Au niveau de l'épaule gauche la trame osseuse est diminuée.
 - Les examens biologiques montrent :
 - une hyperleucocytose 14 200 à poly neutrophiles (72 %).
 - une anémie hypochrome ; une VS à 50/100.
 - pas de cellules L. E.
 - surtout une agammaglobulinémie (nulle) avec à l'immunoélectrophorèse. Une diminution importante des IgG, IgM et IgA.
 - Par ailleurs - le serodg de rubéole est négatif, les anticorps de vaccination très bas. Le myélogramme retrouve 1 plasmocyte pour 1 000 cellules. Le T. T. L. à la PHA donne une transformation de 97 %.

L'enfant est hospitalisé en mars 1973, au secteur d'Immuno-hématologie du Pr. Ag. Griscelli, dans le service du Pr. Mozziconacci pour un bilan immunologique de cette polyarthrite avec agammaglobulinémie du 23 mars au 12 mai 1973.

Cliniquement.

- , on ne note rien de nouveau, en particulier l'arthrite de l'épaule et de la hanche gauche est identique. Il n'y a ni gros foie, ni grosse rate, ni adénopathie.

Les examens biologiques montreront :

- une hypochromie (4 220 000 gl. Rouges avec 9,8 g d'Hb.).
- la leucocytose est entre 2 et 3 000 gl. blancs par mm³
- les plaquettes à 600 000 par mm³
- la VS à 30/62.

L'immunité humorale.

- A l'électrophorèse, existe l'agammaglobulinémie.
- L'immunoélectrophorèse est normale en dehors de l'absence de ligne visible des immunoglobulines.
- Le dosage

{	IgG < 4,4 mg/100 ml (N. entre 6,8 et 11,8)
{	IgM < 0,20 mg/100 ml (N. entre 0,5 et 1,14)
{	IgA < 0,10 mg/100 ml (N. entre 0,66 et 1,34)
- Le complément est à 69 u/ml (N = 42 $\pm$ 7) - La fraction C'₃ = 145 mg/100 ml (N = 185).
- La réponse humorale aux stimulations antigéniques est faible (coq < 1/10; polio < 1/10 chez un enfant vacciné en début 70).
Les anticorps anti rubéole < 1/10, rougeole < 1/2.
- Absence de plasmocytes dans la muqueuse rectale.
- Immunoglobulines de membrane = pauvreté de la population cellulaire de type B.
- Facteur antinucléaire en I. F. , anti DNA et antinucléoprotéurs négatif.
- Anticorps anti IgG, IgM, IgA, χ et λ négatif.

L'immunité cellulaire.

- Lymphocytose entre 3 800 et 6 600
- T. T. L à la PHA 4 fois supérieur au témoin
 au PWM identique au témoin à la concanavaline A - une fois
 et demi supérieur au témoin.

L'immunité non spécifique montre :

un test de réduction au nitro-bleu de tétrazolium à la limite supérieure de la normale (75 % contre 55 % pour le témoin).

une phagocytose identique au témoin.

Il s'agissait donc d'une atteinte articulaire (épaule et hanche) inflammatoire au cours d'un déficit de l'immunité humorale, sans déficit de l'immunité cellulaire, que l'on peut identifier à une maladie de Bruton (bien qu'il n'y ait pas d'histoire familiale).

L'enfant est sorti en mai 73 avec un traitement de gammaglobulines standard (8 ml tous les 15 jours).

- De mai 73 à octobre 73. Les manifestations articulaires ont rapidement guéri et ne se sont pas renouvelées.

- En octobre 73. Il a été réhospitalisé à Versailles pour deux otites suppurées. (adénoïdectomie en novembre 73) et une diarrhée persistante.

- Nouvelle hospitalisation en janvier 74 à l'Unité d'immuno-hématologie
Depuis la dernière hospitalisation de mai, aucune manifestation articulaire (alors qu'il est sous gammaglobulines).

A son entrée il présente une infection respiratoire, une otite moyenne suppurée droite traitée par ampicilline 1 g 50 par jour et une giardiase intestinale traitée par flagyl. (1 comp. pendant cinq jours toutes les 3 semaines). L'examen articulaire est strictement normal. Les symptômes cliniques rentreront dans l'ordre en quelques jours et l'enfant sortira.

Bilan complémentaire au cours de l'hospitalisation.

Hémogramme = hypochromie - 4 160 000 G. R. avec 9,7 g d'hémoglobine.

6 600 G. B. avec 24 P. N. - 4 P. Eo - 71 lympho-
1 mono.

395 000 plaquettes.

Immunité humorale.

Electrophorèse - 69 g de protides dont 51 % Albumine, 7 % d' α_1
23 % d' α_2 15 de β et 4 % de gammaglobulines.

Immunoélectrophorèse - IgG 0,35 mg/ml (N = 6,8 à 11,8)

IgM 0,18 mg/ml (N = 0,50 à 1,14)

IgA 0,15 mg/ml (N = 0,66 à 1,34)

Rosettes EAC - taux bas 7 % (Témoin = 20 %)

Anticorps de vaccination bas (diphtérie - 1/40 ; tétanos 0,04 μ i/ml ;
polio I, II = 0 II = 1/4 ; coq < 1/10)

Allohémaglutinine anti B (groupe A +) = nulle

serodg de Malassez = 0

d'Yersiniose = 0

Anticorps anti rubéole négatif

anti mycoplasme négatif.

Anticorps antitoxoplasmique absent

Immunité cellulaire.

T. T. L. à la PHA - index 23 pour un témoin à 8

PWM - index 40 pour un témoin à 10

ConA - index 25 pour un témoin à 10

Rosette E 85 % pour un témoin à 77 % donc taux élevé.

H. S. R. négative pour la tuberculine 10^u, varidase 20^u, candidine 1/1000,
P. H. A. 0,01 mg, gammaglobulines standard et vis à vis de ses
propres lymphocytes.

Culture mixte lymphocytaire = prolifération normale.

Rosettes rhumatoïdes 4[°]/_∞

Latex et Waaler-Rose négatif.

Anticorps anti nucléaire en I, F., anti DNA, anti nucléoprotéine négatif -
antimitochondries négatif.

Cellule L. E. négative.

Anticorps antiorganes (muscle lisse, estomac, muscle strié, thyroglobuline, épiderme, microsome, surrénales) négatif.

Anticorps anti-immunoglobuline, anti IgG, IgA, IgM, χ et λ négatifs.

Dosage des IgE = 10 u/ml ($N < 300$)

Complément 74 u/ml ($N = 42 \pm 7$)

Réduction du N. B. T. normale

Par ailleurs, des radios des hanches et des épaules sont normales
on a isolé un adénovirus dans la gorge mais sans montée des
anticorps - (agammaglobulinémie).

Au total. Il s'agit d'un enfant de 4 ans et demi, présentant une hypogammaglobulinémie avec manifestations articulaires révélatrices et n'ayant pas rechuté avec des gammaglobulines et chez qui l'immunité cellulaire semble normale.

OBSERVATION N° IV.

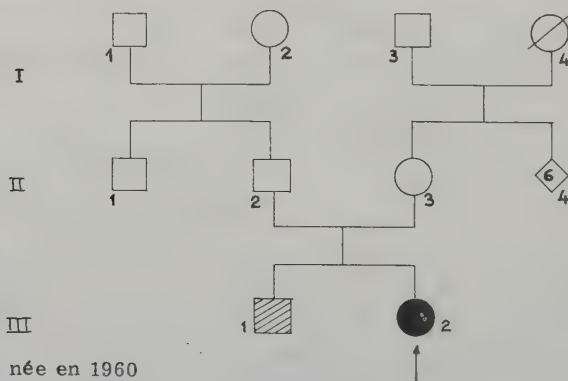
COU... Elisabeth-née le 1. 1. 60.

Antécédents personnels.

- 3 semaines - bronchopneumonie avec convulsion hyperthermique
- découverte d'un souffle systolique
- 1 mois 1/2 - rubéole bénigne
- 2 mois 1/2 - déshydratation
- 5 mois 1/2 - hospitalisation à St Vincent de Paul où l'on diagnostique une sténose de l'artère pulmonaire probable, peu serrée et bien tolérée (pas de cathétérisme).
- 1 an 1/2 - "collapsus" sans aucune précision.
- 9 ans - pneumopathie virale.

Antécédents familiaux. (cf. arbre généalogique)

- Mère - B. P.
- Père - B. P.
- Fratrie - un frère Pierre de 15 ans, suivi par le Dr Schaison pour purpura thrombopénique + anémie hémolytique transitoire avec splénomégalie et Coombs +

III₂ - Elisabeth - Propositus née en 1960III₁ - Frère né en 1956 présentant un purpura thrombopénique avec anémie hémolytique transitoire, splénomégalie et Coombs +II₁ - Oncle paternel, né en 1937, atteint d'une maladie de Roger, d'un RAA à 3 ans (?) et d'une pleurésie.II₃ - Mère, née en 1932, migraine et tuberculose.

Histoire de la maladie.

- Fin décembre 1969 - à 10 ans, apparition d'un gonflement du genou G. isolé, peu douloureux, sans fièvre, sans rougeur locale, n'entraînant que peu de gêne fonctionnelle.
- Mars 70 - Persistance du gonflement articulaire
 - Hémogramme normal
 - VS 5/12
 - Radio et tomos des genoux normales
- Mai 70 - Persistance du gonflement du genou G isolé, sans signe inflammatoire, ni gêne fonctionnelle.
 - VS - 5/15
- Octobre 70 - Douleur légère au niveau du genou gauche qui est toujours enflé - VS et hémogramme normaux -
- Décembre 70 - Ponction articulaire (Dr Guntzburger) = liquide hématique, de formule inflammatoire non spécifique (Lowenstein négatif).
- Janvier 71 - (age 11 ans) - Biopsie chirurgicale : l'aspect histologique correspond à une synovite hyperplasique de type subaigu. Rien ne permet de retenir une étiologie infectieuse et en particulier tuberculeuse. Aucun argument ne permet de retenir une synovite villonodulaire, c'est donc vers une étiologie rhumatismale qu'il faut s'orienter en particulier vers une mono-arthrite rhumatoïde.
 - C'est à l'occasion de cette biopsie que l'on découvre une thrombopénie à 140 000.

Hospitalisation le 19.IV.71 à l'âge de 11 ans.

- Bon E.G. (27 kg - 141 cm - T° 37,2).
- Le genou G est augmenté de volume, sans douleur (marche normale)
 - . les téguments sont chauds mais de couleur normale.
 - . mobilisation normale sauf la flexion qui est un peu limitée (talon fesse 8 cm).
- Les autres articulations sont normales.
- Splénomégalie nette.
- Examen cardio-vasculaire - souffle systolique 2/6
 - pouls et TA normaux

Examens complémentaires.

- 1 - Problème cardiovasculaire - petite C.I.A. ou sténose de l'artère pulmonaire sans problème hémodynamique.
(thorax = saillie de l'arc moyen G - ECG normale)
- 2 - Problème de la thrombopénie avec splénomégalie.
 - . - thrombopénie (160 000 et 110 000)
 - crase sanguine (Vergoz)

- diminution franche du facteur VII + X - 45 %
- diminution de la prothrombine consommée 47 %
- autres facteurs normaux.

3 - Monoarthrite du genou.

- hémogramme normal
- VS 3/9
- électrophorèse des protides normale
- fibrine 3, 15 g/l
- ASLO < 120 ^u
- Cellule LE négative.
- Anticorps antinucléaires nég.
- Serodg rubéole 1/160 - Rougeole 1/160
- Absence d'agglutinine anticoquelucheuse.
- Bilan radiologique normale (notamment rachis cervical et temporo-maxillaire)

hormis un gonflement du genou G sans lésion osseuse.

- Ponction articulaire du genou G (26.IV.71).

20 ml de liquide. Pas de ragocytes, les éléments cellulaires sont constitués par des lymphocytes et des cellules synoviales, les polynucléaires sont exceptionnels. Recherche virale négative.

La ponction est suivie d'une injection locale de corticoïdes.

- Immunoglobulines - IgG = 12,75 g/l
IgM = 0,75 g/l
IgA = 0,48 g/l
- Latex, Waaler Rose, cellules L.E., anticorps antiorganes (thyroïde, muscles striés) négatifs.
- Anticorps antimuscles lisses positifs faibles.
- Anticorps antileucocytes et plaquettes négatifs.
- Test de Coombs direct - négatif
indirect = allo-immunisation anti érythrocytaire anti C et anti Lewis ^a
- Anticorps de vaccination : Dipht = - $\frac{1}{40}$; T = (+ $\frac{1}{10}$; - 1) ; coq = 0
polio I = $\frac{1}{32}$; II = $\frac{1}{8}$; III = $\frac{1}{128}$

Réhospitalisation en avril 71. où l'on constate toujours la splénomégalie et une monoarthrite du genou gauche.

- (Hémogramme normal ; VS - 5/12).
- Cellule LE négative ; Latex, Waaler-Rose, Anticorps antinucléaire en I. F.
- Rosettes rhumatoïdes ; facteurs antiglobuline = négatifs

- H.S.R. - candidine, tuberculine, varidase, aspergillus = négatif
- T. T. L. - PHA normal
- Ponction articulaire = (23. VI. 71 Mme Guy Grand).

liquide citrin, peu riche en éléments (45 % de petits lymphocytes ; 12 % de grands lympho. ; 40 % de cellules monocytaire ou synoviale ; 2 % de polynucléaires).

En I. F. = pas d'immunofluorescence avec des sérums anti IgG ; IgM ; IgA ; χ ou λ

Donc liquide de formule lymphocytaire sans dépôts intracellulaire d'immunoglobuline.

- Biopsie de synoviale (12. V. 71) Dr Guy Grand.

hyperplasie vilieuse, les franges sont nombreuses et épaissies. L'axe des franges renferment de nombreux capillaires dilatés et est massivement infiltré de lymphocytes et surtout de plasmocytes. Le revêtement synovial est épais. En conclusion : aspect rhumatofide typique (hyperplasie, hypervascularisation, hypercellularité).

L'enfant sort avec une corticothérapie.

Réhospitalisation en février 72. Il existe toujours une douleur du coude et de l'épaule gauche fugace et une diminution de la flexion de la jambe sur la cuisse. (Hémogramme - normal, plaquettes 180 000, ex. oculaire normal - Anticorps antinucléoprotéine nég. ; facteur antinucléaire en I. F. positif au $\frac{1}{50}$ (noyau moucheté). Latex, Waler-Rose nég. Anticorps anti-organes négatifs sauf antimuscle lisse qui sont positifs - Rosette E = 64 %.

Revue en mars 72 - Splénomégalie + ; plaquettes 100 000/mm3.

Au total - Il s'agit d'une fillette de 11 ans, présentant

- une thrombopénie avec splénomégalie, comme son frère
 - une monoarthrite du genou gauche, indolore, sans retentissement sur la marche, évoluant depuis 1 an, sans signe biologique inflammatoire
 - un déficit partiel en IgA.
-

OBSERVATION N° V.SEP... Sylviane

- née le 19. 3. 58 - grossesse normale - Accouchement à terme.
- naissance ? PN = 3 100 kg.
- vaccinations ? semblent en règle avec contrôle.
- consanguinité.

Antécédents personnels - Otites et rhinopharyngites fréquentes au moment des poussées dentaires.

- Varicelle
- La mère quitte le domicile quand sylviane a 2 mois et va chez sa mère avec sylviane.
- 5 ans - hospitalisée dans un hopital de jour, de psychiatrie où l'on constate "des troubles graves de la personnalité en rapport avec une structure psychotique confirmée d'allure schizophrénique, agressive, absence de maîtrise motrice, émotionnelle et verbale. Troubles graves de la communication, inadaptation totale au réel. Elle reste dans cet hopital de 8 à 13 ans 1/2 d'où elle sort à cause d'un problème articulaire.
- Vers 13 ans (mai 71) pelade décalvante pour laquelle une psychothérapie a été conseillée à St. Louis.

Histoire de la maladie.

Mai-juin 71 - polyarthralgie fébrile avec augmentation importante de la V.S. et ASLO à 800 U.

Dr Marlaud - 3 mg/kg/j cortancyl + pénicilline entraînant normalisation de la VS.

Juin 71 - Rechute de polyarthralgies → hospitalisation à Montfermeil, où l'on augmente le cortancyl à 75 mg + 8 millions d'oxacilline → effacement de troubles, signes cliniques et biologiques et repousse des cheveux - VS 2/5.

Juillet - Diminution des doses de cortancyl et à 15 mg (10.7.71) réapparition des douleurs cheville et de la fièvre.

Août 71 - en vacances dans l'Ile de Ré avec sa grand-mère, reprise des arthralgies sous 10 mg de cortancyl.

Sept. 71 - Revue par le Dr. Marlaud

♂ élevée

VS 85/100

ASLO 100 u

avec reprise des arthralgies.

30 mg de cortancyl → amélioration des signes cliniques et biologiques.

Oct. 71 - baisse cortancyl = rechute fébrile, articulaire (cheville)

VS 31/60 à 15 mg de cortancyl → association à la même dose de cortancyl (15 mg) de 1g aspirine. Aucune amélioration mais épigastralgies.

Devant - douleurs articulaires chroniques

- phénomènes biologiques inflammatoires
- corticosensibilité et corticodépendance

→ Hospitalisation au secteur.

Hospitalisation au secteur.

13 ans, 45 kg, 145 cm, apyrétique.

- Alopécie - Aspect un peu cushingofde
- Retard intellectuel évident avec langage varié
- Aucun signe articulaire
- Coeur = pas de souffle
- Pas de gros foie, ni de grosse rate.

En cours d'évolution fera plusieurs clochers fébriles à 38°.

Ex. complémentaires.

Hémogramme 5 000 000 GR 13,90 g Hb

13 600 GB $\frac{52 - 3 - 0}{39 - 6}$

VS 43/90

Fibrine 3,50 g

Cell. L.E. (nég. à 3 recherches successives) mais examen fait sous corticoïdes.

- Thorax = normal
- Radios des articulations = normales sauf ostéoporose (chevilles et poignets)
- Ophtalmo = (FO-lampe à feutre) - normal -

- Rosettes Rhumatoïde 10 ‰ $\longrightarrow$

malade	$\frac{1}{1}$ - 10 ‰
	$\frac{1}{2}$ - 7 ‰
témoin	$\frac{1}{1}$ - 0
	$\frac{1}{2}$ - 0
- Coombs direct = négatif
- Electrophorèse des protides - hyper γ 2 à 14 % - 9,50 g/l
 γ gl. 13 % - 9 g/l
- Ac antirubéole < à 1/10 (absence d'Ac)
- Agglutinines anticoagulantes < 1/10
- Latex, Waaler-Rose négatifs
- ASLO < 200^u
- VS 43/90 le 24.11.
63/108 le 7.12.
- Im EPh

{ ↗ nette de l'haptoglobine ↘ IgG modérée ↘ IgM nette ↘ IgA nette - 0,76 (N = 1,16 à 2,28)	↘ importante - 0,76 (N 1,16 à 2,28)
--	---
- Complément sérique = normal
- AC rougeole négatif
mycoplasme négatif

Evolution - Suppression très progressive des corticoïdes 4 mg/j.

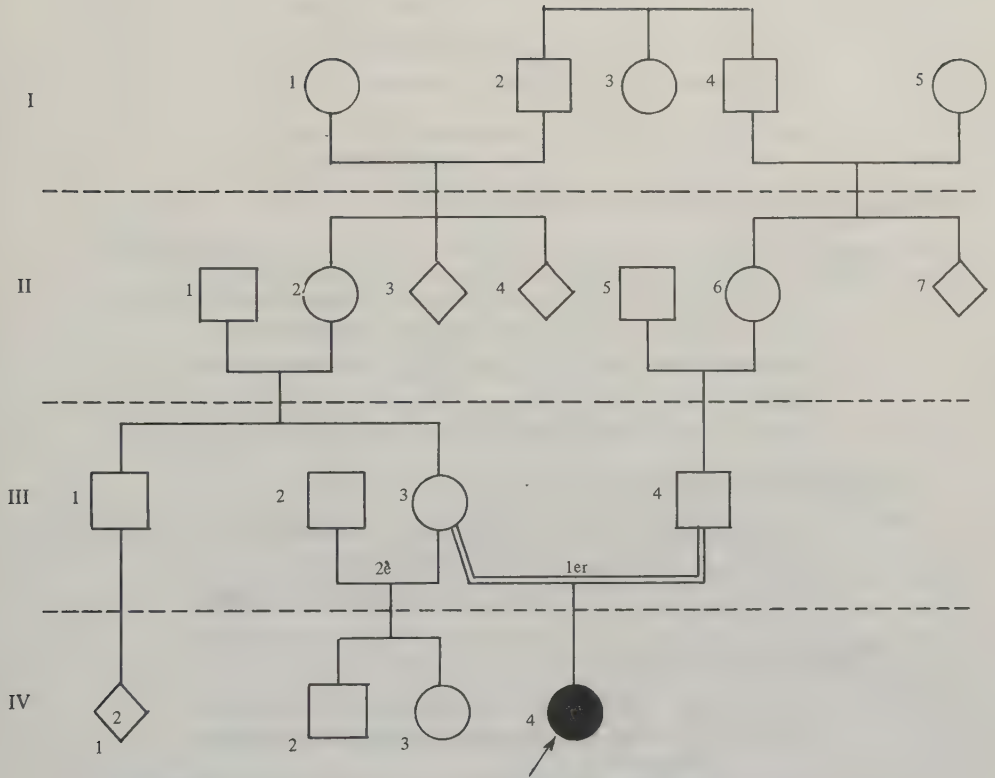
- Sort le 24.12.71
- cortancyl 4 mg/j 2j/3
 - oracilline II millions/j
 - aspirine 3 g/j.

<u>17.1.72</u> - Im EPh $\longrightarrow$	IgG - 11,2 mg/ml	N - 10,5 - 14,9
	IgA - 0,76 mg/ml	1,16 - 2,28
	IgM - 0,52 mg/ml	0,88 à 1,72

Au total - Il s'agit d'une fillette de 13 ans et demi qui présente des polyarthralgies fébriles avec augmentation de la VS et des ASLO, cortico-sensibles mais avec des rechutes.

Par ailleurs elle a des troubles psychotiques graves - Elle est née de parents consanguins.

Le déficit porte sur les IgA et les IgM.



I₃ - Grand-Tante décédée, en asile psychiatrique, depuis l'âge de 18 ans.

IV₂ - 11 ans B P né en 1961

IV₃ - 6 ans B P né en 1965

IV₄ - **Propositus** - Sylviane

III₃ - Mère B P 29 ans - nombreuses otites jusqu'à 14 ans

III₄ - Père B P 29 ans - mariage consanguin - (cousin issu de germain) - otite tous les ans pendant de nombreuses années.

OBSERVATION N° VI.RIG... Alain.

- Alain est né le 17 juin 1966, grossesse, accouchement normal - P.N. 3, 680 kg - Pétéchies du siège à la naissance.
- Développement staturopondéral et psychomoteur normal
- Vaccins - D.T.Coq. polio en avril, mai, juin 70
- B.C.G. en juillet 66.

Antécédents familiaux.

- Père bien portant ; né en 1930 - IgG et IgM normales IgA augmentées
- Mère bien portante ; née en 1940 - IgG élevée
- Une soeur née en 1960, BP - IgA et IgM très diminuées

Histoire de la maladie.

A 1 mois - Diarrhée sanglante à copro-négative

A 8 mois - Eczéma hémorragique diffus, corticosensible
- Bronchite

A 9 mois - Epistaxis durant 3 jours (pas de transfusion nécessaire)

A 10 mois - Hospitalisation dans le service du Pr. Lamy, où l'on porte le diagnostic de maladie de Wiskott-Aldrich devant un purpura généralisé, une thrombopénie à 20 000 plaquettes par mm³. Le tableau présentait alors une splénomégalie avec adénomégalies diffuses, melaena, anémie (1 800 000), mégacaryocytopénie médullaire ; (il n'y avait pas d'eczéma).

De 11 à 25 mois, la thrombopénie demeure de 40 à 60 000 malgré la corticothérapie.

A 26 mois (août 67), apparition de l'eczéma.

En octobre 70, Persistance de l'eczéma, de la splénomégalie, mais n'a encore eu aucune infection.

A cette époque le bilan montre : 40 à 60 000 plaquettes.

- Thymus non visible à la radio
- H.S.R. au D.N.C.B. négative

- Dosage des immunoglobulines IgG - 11,70 mg/ml
IgM - 0,45 mg/ml
IgA - 4,27 mg/ml
- Anticorps de vaccination (vaccins en 70) diphtérie 1/40
tétanos 1/500.
- Allohémagglutinines A² 287 000 B 200 000
- Waaler Rose nég. Anticorps anti DNA négatif.

Pendant l'hospitalisation il fait un abcès de l'avant-bras à une *Salmonella thyphi*.

Il est à signaler une allergie aux poissons.

En janvier 1971, il est réhospitalisé dans le service du Pr. Mozziconacci pour une épistaxis (2 900 000 gl. rouges) s'arrêtant en quelques heures (74 000 plaquettes).

une bronchite, guérie avec céporine

un eczéma, sensible au betnéval.

Réhospitalisation en mai 71, pour essai d'injection de facteur de transfert de Lawrence.

- Avant l'injection de Facteur de transfert (le 14. IV. 71) l'HSR est négative au DNCB, à la tuberculine, à la varidase à la candidine, à la toxoplasmine. Le T. T. L. à la P. H. A. est négative.
- Après l'injection de F de T seule l'HSR à la tuberculine et au DNCB devient transitoirement positive.
- Douze jours, après l'injection de F. de T. (5 ml), apparaissent des douleurs des chevilles et des genoux avec des manifestations inflammatoires. (Il est important de noter qu'Alain a reçu trois jours auparavant un culot globulaire). Ces arthrites s'accompagnent de fièvre. L'amélioration se fait en quelques jours.

En novembre 1971, Alain est réhospitalisé pour une nouvelle tentative de F. de T.

Il présente toujours, son eczéma, de nombreuses ecchymoses et une splénomégalie. Pas de nouvelles poussées articulaires pendant le séjour.

De novembre 71 à août 72, l'état est stationnaire - (persistance de l'eczéma, de l'adénosplénomégalie et de la thrombopénie).

En août et décembre 72, nouvelles injections de F. de T.

En décembre 72 - IgG - 9 mg/ml ; IgA 5 mg/ml ; IgM 0,15 mg/ml
- Rosettes T = 13 % Rosettes B - 4 %

En février 73 - Eruption pustuleuse varioliforme de Kaposi-Juliusberg (pré-lèvement virologique = virus de la varicelle). L'évolution est favorable sous Iduviran.

En sept. 73 - Apparition de très nombreuses verrues sur tout le corps (une cinquantaine).

En janvier 74 - Réhospitalisation pour

- Récidive et extension de l'eczéma
- Poussée articulaire, à savoir hydarthrose des 2 genoux et douleur de la cheville gauche - (cette dernière étant apparu un mois auparavant).
- Essai d'un traitement par le lévamisol. (antiparasitaire, réputé stimuler l'immunité spécifique surtout cellulaire).

A son entrée (21 janvier 74).

- il présente un épanchement bilatéral des genoux (non ponctionné en raison de risque hémorragique et infectieux). Les radios sont normales.
- il présente aussi une bronchite avec un foyer clinique et radiologique à gauche.

En cours d'hospitalisation (8 février 74), il fait un tableau d'allure septicémique (hémoculture négative - prélèvement cutané montre un staphylocoque doré) et une épistaxis (2 500 000 gl. rouges) nécessitant une transfusion. Il présente en même temps une poussée inflammatoire du genou gauche qui est chaud, douloureux, tuméfié. (Le droit est peu douloureux mais ses mouvements sont limités).

Tout rentre dans l'ordre sous antibiothérapie intraveineuse puis orale.

Pendant l'hospitalisation, les explorations faites avant le lévamisol montrent:

- Hémogramme - 25 000 plaquettes - 18 200 gl. blancs (74 % P.N.)
- IgG 10 mg/ml (N = 7 à 12)
- IgA 5 mg/ml (N = 0,7 à 1,62)
- IgM 0,50 mg/ml (N = 0,66 à 1,18)

Immunoglobulines de membranes :

$\gamma = 21\%$ $\mu = 10\%$ $\lambda = 1,5\%$ $\delta = 9\%$

γ globulines aggrégées = 14,5 %

Rosettes EAC (B) normales (18 % pour un témoin à 16 %)

Sérologie - herpès 1/40

- Widal (H-O et Vi) négatif
- Waaler Rose (I. F.) négatif

Pour l'immunité cellulaire.

- Rosettes E (T) très basse (21 % pour un témoin à 77 %)
- TTL
 - PHA (index 74 pour un témoin à 35)
 - PWM (index 3 pour un témoin à 25) donc bas.
 - Con A (34 pour 36).
- HSR - négative pour P. H. A. ; tuberculine ; varidase ; candidine ; γ globulines ; ses propres lymphocytes.

- Dosage des immunoglobulines IgG - 11,70 mg/ml
IgM - 0,45 mg/ml
IgA - 4,27 mg/ml
- Anticorps de vaccination (vaccins en 70) diphtérie 1/40
tétanos 1/500.
- Allohémagglutinines A² 287 000 B 200 000
- Waaler Rose nég. Anticorps anti DNA négatif.

Pendant l'hospitalisation il fait un abcès de l'avant-bras à une *Salmonella thyphi*.

Il est à signaler une allergie aux poissons.

En janvier 1971, il est réhospitalisé dans le service du Pr. Mozziconacci pour une épistaxis (2 900 000 gl. rouges) s'arrêtant en quelques heures (74 000 plaquettes).

une bronchite, guérie avec céporine

un eczéma, sensible au betnéval.

Réhospitalisation en mai 71, pour essai d'injection de facteur de transfert de Lawrence.

- Avant l'injection de Facteur de transfert (le 14. IV. 71) l'HSR est négative au DNCB, à la tuberculine, à la varidase à la candidine, à la toxoplasmine. Le T. T. L. à la P. H. A. est négative.
- Après l'injection de F de T seule l'HSR à la tuberculine et au DNCB devient transitoirement positive.
- Douze jours, après l'injection de F. de T. (5 ml), apparaissent des douleurs des chevilles et des genoux avec des manifestations inflammatoires. (Il est important de noter qu'Alain a reçu trois jours auparavant un culot globulaire). Ces arthrites s'accompagnent de fièvre. L'amélioration se fait en quelques jours.

En novembre 1971, Alain est réhospitalisé pour une nouvelle tentative de F. de T.

Il présente toujours, son eczéma, de nombreuses ecchymoses et une splénomégalie. Pas de nouvelles poussées articulaires pendant le séjour.

De novembre 71 à août 72, l'état est stationnaire - (persistance de l'eczéma, de l'adénosplénomégalie et de la thrombopénie).

En août et décembre 72, nouvelles injections de F. de T.

En décembre 72 - IgG - 9 mg/ml ; IgA 5 mg/ml ; IgM 0,15 mg/ml
- Rosettes T = 13 % Rosettes B - 4 %

En février 73 - Eruption pustuleuse varioliforme de Kaposi-Juliusberg (pré-lèvement virologique = virus de la varicelle). L'évolution est favorable sous Iduviran.

En sept. 73 - Apparition de très nombreuses verrues sur tout le corps (une cinquantaine).

En janvier 74 - Réhospitalisation pour

- Récidive et extension de l'eczéma
- Poussée articulaire, à savoir hydarthrose des 2 genoux et douleur de la cheville gauche - (cette dernière étant apparu un mois auparavant).
- Essai d'un traitement par le lévamisol. (antiparasitaire, réputé stimuler l'immunité spécifique surtout cellulaire).

A son entrée (21 janvier 74).

- il présente un épanchement bilatéral des genoux (non ponctionné en raison de risque hémorragique et infectieux). Les radios sont normales.
- il présente aussi une bronchite avec un foyer clinique et radiologique à gauche.

En cours d'hospitalisation (8 février 74), il fait un tableau d'allure septicémique (hémoculture négative - prélèvement cutané montre un staphylocoque doré) et une épistaxis (2 500 000 gl. rouges) nécessitant une transfusion. Il présente en même temps une poussée inflammatoire du genou gauche qui est chaud, douloureux, tuméfié. (Le droit est peu douloureux mais ses mouvements sont limités).

Tout rentre dans l'ordre sous antibiothérapie intraveineuse puis orale.

Pendant l'hospitalisation, les explorations faites avant le lévamisol montrent:

- Hémogramme - 25 000 plaquettes - 18 200 gl. blancs (74 % P.N.)
- IgG 10 mg/ml (N = 7 à 12)
- IgA 5 mg/ml (N = 0,7 à 1,62)
- IgM 0,50 mg/ml (N = 0,66 à 1,18)

Immunoglobulines de membranes :

$\gamma = 21\%$ $\mu = 10\%$ $\lambda = 1,5\%$ $\delta = 9\%$

γ globulines aggrégées = 14,5 %

Rosettes EAC (B) normales (18 % pour un témoin à 16 %)

Sérologie - herpès 1/40

- Widal (H-O et Vi) négatif
- Waaler Rose (I.F.) négatif

Pour l'immunité cellulaire.

- Rosettes E (T) très basse (21 % pour un témoin à 77 %)
- TTL
 - PHA (index 74 pour un témoin à 35)
 - PWM (index 3 pour un témoin à 25) donc bas.
 - Con A (34 pour 36).
- HSR - négative pour P. H. A. ; tuberculine ; varidase ; candidine ; γ globulines ; ses propres lymphocytes.

- Culture mixte = prolifération positive mais réponse inférieure au témoin vis à vis d'un sujet bloqué par la mitomycine C.

Pour l'immunité non spécifique.

- Réduction du nitrobleu et bactéricidie normales

Après l'essai de lévamisol, on observe les mêmes résultats pour l'immunoélectrophorèse et les rosettes E et EAC.

Au total - Il s'agit d'un enfant qui présente un syndrome de Wiskott-Aldrich, relativement bien supporté. Les troubles articulaires sont survenus secondairement, sous forme d'oligo-arthrites ayant donné lieu à 2 poussées, la première quelques jours après facteur de transfert et transfusion, la seconde apparemment spontanée et aggravée au cours d'un tableau d'allure septicémique, guérie avec l'antibiothérapie sans gammaglobuline ni corticoïdes.

CONCLUSION

A l'occasion de 6 observations de déficit immunitaire primitif de l'enfant, présentant des manifestations articulaires, nous avons tenté de dégager de l'étude clinique et biologique de nos cas et de ceux de la littérature, les caractères des manifestations rhumatismales rencontrées dans les déficits immunitaires et aussi d'aborder les mécanismes physiopathologiques d'interprétation difficile.

De cette analyse, il peut être retenu :

1. La grande fréquence de cette association ;
2. L'aspect clinique variable, plus fréquemment oligo ou monoarticulaire mais aussi polyarticulaire ;
3. L'évolution rarement prolongée, peu sévère, jamais déformante ni ankylosante
4. L'existence de manifestations rhumatismales et auto-immunes fréquemment rencontrées dans les familles ;
5. L'efficacité habituelle des gammaglobulines, notamment dans la prévention des rechutes ;

Tout ceci donne au rhumatisme hypogammaglobulinique un aspect particulier.

L'implication respective des populations lymphocytaires T et B dans les mécanismes physiopathologiques de la polyarthrite rhumatoïde est encore peu documentée.

Nous avons tenté de tirer partie de la situation privilégiée de la survenue de ces rhumatismes dans les déficits immunitaires pour aborder cette question.

S'il n'est pas toujours possible d'utiliser les données des observations de la littérature, celles-ci étant souvent anciennes, relatées avant que les moyens récents d'exploration immunologique ne soient applicables, il peut être cependant remarqué que la majorité des déficits immunitaires associés à des manifestations rhumatismales sont des déficits humoraux prédominant classables dans le cadre des hypogammaglobulinémies d'expression variable

avec cellules B présentes mais qualitativement anormales, incapables de différenciation en plasmocytes. L'effecteur B, l'anticorps, est donc peu ou pas concerné dans les mécanismes physiopathogéniques.

L'effecteur T a par contre été trouvé quantitativement et qualitativement normal dans les limites des explorations utilisées dans tous nos cas. Il peut être aussi supposé que la population T pourrait induire exclusivement ou de façon prépondérante les lésions responsables des manifestations rhumatismales. L'observation dans un cas de syndrome de Wiskott-Aldrich, de manifestations articulaires survenues huit jours après l'injection de facteur de transfert, dont on connaît l'action exclusive sur la population T, peut être prise comme un argument en faveur de cette hypothèse. L'étude détaillée des anomalies immunologiques des rhumatismes hypogammaglobulinémiques peut apporter des renseignements précieux pour la compréhension des désordres physiopathologiques de la polyarthrite rhumatoïde.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - BACH J. F. , DEBRIEN, DELBARRE, -

Le phénomène de la rosette rhumatofde. Nouvelle méthode de détection du facteur rhumatofde au niveau cellulaire
"Presse médicale" 1970 78 (7) 301-306.

- 2 - BANDILLA KK & Coll. -

Immunoglobulin M deficiency in the immune response of patients with rheumatoid arthritis.
Arthritis Rheum. mai/juin 1970, 13, 214/21.

- 3 - BARNETT E. V. , WINKELSTEIN A. et WEINBERGER H. J. -

Agammaglobulinémie avec polyarthrite et nodules sous-cutanés.
Amer. J. Med., janv. 1970, 48, n° 1, 40-47 7 fig. (Bibliogr.).

- 4 - BERNACKA K. & Coll. -

Gamma-1-A globulin deficiency in the course of rheumatoid arthritis.
Reumatologia (Warsz), 1969, 7, 207/11.

- 5 - BLOCH-MICHEL H. -

Polyarthrite et agammaglobulinémie.
Revue. clin. esp., 2e trim. 1964, 1, n° 2, 86-87.

- 6 - BLOCH-MICHEL H. , BENOIST M. , FINE J. M. et CANETTI P. -

Un cas de polyarthrite chronique évolutive au cours de l'agammaglobulinémie.
Rev. Rhum., av. 1962, 29, n° 4, 173-179 (Bibliogr.).

- 7 - BLOCH-MICHEL H et Coll. -

Rhumatismes de l'agammaglobulinémie.
E. M. C. app. locom. fasc. 14 225.

8 - BRIDGES R. A. et GOOD R. A. -

Maladies du tissu conjonctif et protéines sériques chez les malades agammaglobulinémiques.
Ann. N. Y. Acad. Sci., 1960, 86, 1089.

9 - BRUTON C. C. -

Agammaglobulinémie.
Pediatrics, juin 1952, 9, n°6, 722-728 (Bibliogr.).

10 - BRUTON C. C., GITLIN D. et JANEWAY C. H. -

Absence of serum globulin.
Amer. J. Dis. Child., 1953, 84, 632-633.

11 - BUENO M. et coll. -

Syndrome de carence d'anticorps par agammaglobulinémie congénitale. Etude immunologique à propos d'une forme particulière avec arthropathie évolutive et tableau hématurique de pseudo-Pelger.
Rev. Med. Univ. Navarra, déc. 1966, 10, n° 4, 279-288, 12 fig. (Bibliogr.).

12 - BUCHHOLZ W. -

Ulcerous dermatitis of the axillary and genitoanal region with polyarthritis and a temporary IgM deficiency.
2 haut geschlecht ski 44 995 1004 dec 69.

13 - BURTIN, BUFPE, GRABAR. -

Les hypo γ globulinémies atypiques.
Ann. I. P. 1964 - 106 - 519.

14 - CASSIDY JT. & Coll. -

Selective hypogammaglobulinemia in rheumatoid arthritis.
Univ. Mich. Med. Cent. Journ., 1968, 241/3.

15 - CABANEL G et Coll. -

Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte révélatrice d'une agammaglobulinémie.
Sem. Hôp. Paris, 26 nov. 1969, 45, n° 48, 3034-3039 (Bibliogr.).

16 - CANET J. -

Les syndromes de carence immunitaire chez l'enfant et leur traitement.
Gaz. méd. Fr., 15 av. 1968, 75, n° 11, 2293-2317, 6 fig. (Bibliogr.).

17 - CASSIDY J. T. , BURT A. -

Isolated IgA deficiency in juvenile rheumatoid arthritis.
Arthr. Rheum. , 1967, 10, 272.

18 - CHAPTAL J. , JEAN R. , BONNET H. , ROBINET (Mme),
OTHONIEL J. -

Agammaglobulinémie avec polyarthrite chronique évolutive.
Arch. franç. Pédiat. 1964, 21. 809.

19 - CHAPTAL J. , JEAN R. , BONNET H. , ROBINET (Mme),
et OTHONIEL J. -

Agammaglobulinémie avec polyarthrite chronique évolutive.
Montpellier med. , mai 1963, 106, n° 5 - 297.

20 - CHAPTAL J. et Coll. -

Déficit des moyens de défense anti-infectieux chez l'enfant.
Arch. franc. Pédiat. , janv. 1967, 24, n°1, 111-114.

21 - CIUMEI O. -

Contribution à l'étude des rhumatismes de l'agammaglobulinémie.
Thèse Paris, 1962, n° 579, 43 pp.

22 - COLLINS H. D. et DUDLEY N. R. -

Agammaglobulinemia and bronchiectasia. A report of two cases in adults with autopsy findings.
New Engl. J. Med. , 1955, 252, 255-259.

23 - COLLINS J. R. et ELLIS D. S. -

Agammaglobulinémie, malabsorption et arthrite type rhumatoidale.
Amer. J. Med. , sept. 1965, 39, n° 3, 476-482 (Bibliogr.).

24 - CAROIT SOLNICA. -

Actualités rhumatologiques 1967 page 13 à 26.
Les manifestations articulaires de l'a γ gl.

25 - CLINE M. , FUDENBERG H. H. -

Defective RNA synthesis in lymphocytes from patients with primary a γ gl.
Sciences 150, 1311, 1965.

- 26 - CONSOLE V. and Co. -

Un cas de sd de Bruton associe a une arthropathie .
Minerva pédiatrica 7 av. 73 25-n°12 541-546.

- 27 - COOPER M. D. et coll. -

Wiskott Aldrich syndrome.
Am. J. Med. 1968-44, n°4 499-513.

- 28 - DEBRIEU F. , AMOR B. , DELBARRE F. -

Les phénomènes immunitaires en rhumatologie.
Rev. prat. 1972, 22-14 (11 mai 72).

- 29 - EYQUEM. -

Cours d'immunologie de l'institut Pasteur fasc. VI.

- 30 - FISHER C. C. -

Variations in serum gammaglobulin.
Post Graduate Med., 1955, 17, 406-410.

- 31 - FRANCOIS R. et Coll. -

Les agammaglobulinémies.
Méd. infant., août-sept. 1967, 74, n° 7, 559-564 (Bibliogr.).

- 32 - FUDENBERG H. , GERMAN J. L. et KUNKEL H. G. -

La découverte du facteur rhumatoïde et d'autres anomalies
dans les familles d'agammaglobulinémiques.
Arthr. and Rheum. déc. 1962, 5, n°6, 565-588 (Bibliogr.).

- 33 - GALLAGHER H. G. -

Agammaglobulinémie, arthrites, ténosynovites.
Med. J. Austr., 13 juil. 1968, 55, n° 2, 69-70 (Bibliogr.).

- 34 - GAVEZZOTI B. & Coll.

Un cas d'agammaglobulinémie avec manifestations articu-
laires précoces.
Ouest Méd., 25 mai 1971, 24, n° 10, 1025.

- 35 - GILBERT C. , HONG R. -

Qualitative and quantitative immunoglobulin deficiency.
Amer. J. Med., 1964, 37, 602.

- 36 - GITLIN D, GROSS P. A. , JANEWAY C. A. -

The gamma-globulins and their clinical signifiance.
New Engl. J. Med., 1959, 260, 72.

- 37 - GOOD R. A., ROSTEIN J., MAZZITELLO W. F. -

The simultaneous occurrence of rheumatoid arthritis and agammaglobulinemia.

J. Lab. clin. Med., 1957, 49, 343.

- 38 - GOOD R. A., VARCO R. L., AUST J. B., ZAK S. S. -

Transplantation studies in patients with agammaglobulinemia.

Ann. N. Y., Acta Sci., 1957, 64, 882.

- 39 - GOOD R. A., ZAK S. S., CONDIE R. M., BRIDGES R. A. -

Clinical investigation on patients with agammaglobulinemia and hypogammaglobulinemia.

Pediat. Clin. N. Amer., 1960, 7, 397.

- 40 - GOOD R. A., ROSTEIN J. -

Rheumatoid arthritis and agammaglobulinemia.

Bull. Rheum. Dis., 1960, 10, 203.

- 41 - GRANT F. H., WALLACE W. D. -

Agammaglobulinemia.

Lancet, 1954, 267, 671.

- 42 - GREEN I. et SPERBER R. J. -

Hypogammaglobulinémie, arthrite, muguet et anémie mégaloblastique.

N. Y. St. Med., 15 mai 1962, 62, n° 10, 1679-1686 (Bibliogr.).

- 43 - GROULADE J. -

Electrophorèse en gel de polyacrilamide. In Fine J. M.

et Ropartz C. Techniques d'électrophorèse de zone.

Editions de la Tourelle, Saint-Mandé, 1968, 95, 124.

- 44 - HAYLES A. B., STICKLER G. B., Mc. KENZIC B. F. -

Decrease in serum gammaglobulins. Agammaglobulinemia.

Report of 3 cases.

Pediatrics, 1954, 14, 449.

- 45 - HAMMERMAN, D. -

Editorial - New thoughts on the pathogenesis of rheumatoid Arthritis.

(The Am. J. of médecine vol. 40 n° 1 Jan. 1966.

- 46 - HAYLES A. B. , STICKLER G. B. et Mc KENZIE B. F. -
Diseases in serum gammaglobulins. Agammaglobulinemia.
Report of 3 cases.
Pediatrics, 1954, 14, 449-454.
- 47 - HUNTLEY C. C. , THORPE D. D. , LYVERLY A. D. KESLEY
W. M. -
Rheumatoid arthritis with IgA deficiency.
Amer. J. Dis. Child. 1967, 113, 411.
- 48 - ISRAEL- ASSELAIN R. , CHEBAT G. , BURTIN P. , TEIL P. -
Un cas d'agammaglobulinémie avec broncheectasies et
eczéma allergique.
Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1960, 76, 512.
- 49 - JANEWAY C. A. , GITLIN D. , CRAIG J. M. , GRICE D. S. -
Collagen disease in patients with congenital agammaglo-
bulinemia.
Trans. Ass. Amer. Physns, 1956, 69, 93.
- 50 - JANEWAY C. A. , GITLIN. -
The γ globulins - Advances in Pediatrics 9-65-1957.
- 51 - JASMIN G. , BAJUSZ E. , MONGEAU A. -
Lésions inflammatoires articulaires consécutives à l'injec-
tion de lymphe chez le rat.
Revue Canad. Biol. 1963 - 22 - 55.
- 52 - KULNEFF N. (von), PEDERSON K. D. et WADENSTROM J. -
Drei fälle von Agammaglobulinämie fin klinischen genetis-
cher und physikalisch-chemischen beitrage zur Kenntniss
des proteinstoffwechsels.
Schweiz. Med., 1955, 85, 363-366.
- 53 - LANG N. , SCHETTLER G. et WILDBRACK R. -
Ueber ein fall von "agammaglobulinämie" und des
verhalten parenteral zugeführten radioaktiv markierten
gammaglobulins in serum.
Klin. Wehnschr., 1954, 32, 856-863.
- 54 - LAWRENCE J. L. et Coll. -
Hypogammaglobulinémie et arthrite.
Ann. rheum. Dis., mai 1969, 28, 329.

55 - LAWRENCE J. S. -

Hypogammaglobulinaemia in the United Kingdom. IV.
 Rheumatic disease in hypogammaglobulinaemia patients
 and their relatives.
 Med. Res. Coun. Spec. Rep. Ser. (Lond). 1971, 310, 35/
 44.

56 - LOWE WC. & Coll. -

Idiopathic hypogammaglobulinemia, pernicious anemia,
 arthritis, and diarrhea.
 Effects of prednisone.
 New York Journ. Med. 15 août 1970, 70, 2125/32.

57 - Mc EWEN C. , HOLLANDER J. L. et Coll. -

In Arthritis and allied condition, a text book of rheumatology.
 Lea et Febiger, édit. , Philadelphie, 1960.

58 - Mc EVEN C. -

Arthritis in patients with gross abnormalities of gamma-
 globulin.
 Arthr. Rheum. , 1958, I, 181.

59 - MANCINI G. , VAERMAN J. P. , CARBONARA A. O. ,
HEREMANS J. F. -

A single radial diffusion method for the immunological
 quantitation of proteins in protides of the biological fluids.
 Proceeding of the 11 th Colloquium, Bruges, 1963, 370-
 373.

60 - MARIE J. , ETIENNE P. -

L'agammaglobulinémie congénitale.
 Sem. Hôp. Paris. 1957, 33, 1101.

61 - MEGARD M. , MARCON J. L. et RYON J. L. -

Polyarthrite de l'agammaglobulinémie. Documents clini-
 ques, biologiques, anatomo-pathologiques (synoviale) et
 thérapeutiques d'une observation suivie depuis 4 ans -
 Lyon Méd. , 10 déc. 1972, 228, n°19 697-701 (Bibliogr.).

62 - MESHAKA. , SELIGMAN M. -

Concours médical 1968, 90, 20 p. 4 257.

63 - NAUCIEL Ch. , LAPRESLE Cl. -

Les carences immunitaires.
 Rev. Prat. (Paris), 1967, 17, 2567.

- 64 - NEUSTADT D. H. -
 Agammaglobulinemia and arthritis.
 Rheumatism, 1965, 21, 45.
- 65 - PANUSH RS. & Coll. -
 Juvenile rheumatoid arthritis. Cellular hypersensitivity and selective IgA deficiency.
 Clin. Exp. Immunol., Janvier 1972, 10, 103/15.
- 66 - PETTY R. E., CASSIDY J. P., GULLEVAIN D. B. -
 Reversal of selective IgA deficiency in a child with juvenile rheumatoid arthritis after plasma infusions.
 Pediatrics 1973, 51, 44, 48.
- 67 - PETERSON R. D., COOPER M. D., GOOD R. A. -
 The pathogenesis of immunologic deficiency diseases.
 Amer. J. Med., 1965, 38, 579.
- 68 - PORTER H. M. -
 Immunologic studies in congenital agammaglobulinemia with emphasis on delayed hypersensitivity.
 Pediatrics, 1957, 20, 958.
- 69 - PRIEUR A. M., GRISCELLI Cl., MOZZICONACCI . -
 Aspect immunologique des Polyarthrites chroniques de l'enfant.
 Rev. Prat. Med. 1972 - 22 2121-2126.
- 70 - PRASAD A. S. et KOZA D. W. -
 Agammaglobulinémie.
 Ann. intern. Med., 1954, 41, 629-639.
- 71 - PETIT. -
 Thèse médecine Paris 27 mai 70.
 A propos d'une nouvelle observation de déficit primitif des fonctions immunitaires.
- 72 - QUAGLIATA F., SANDERS P. M., GARDNER D. L. -
 Suppression of adjuvant arthritis by a new cytotoxic compound, Rubidomycin.
 Ann. Rheum. Dis. 1969 - 28 - 163.

- 73 - RAWSON A. J. , ABELSON N. M. -
 An isohemagglutinin deficiency in relatives of rheumatoid patients.
 Arthr. Rheum. , 1964, 7, 391.
- 74 - RAWSON A. J. et Coll. -
 Immunoglobulines dans le liquide articulaire et les cellules de l'arthrite agammaglobulinémique.
 Arch. and Rheum. , juin 1966, 91, n° 3 534.
- 75 - RAYMOND S. , WEINTRAUB. -
 Acrylamide gel as a supporting medium for zone electrophoresis.
 Science, 1959, 130, 711.
- 76 - ROBERTSON D. M. -
 Rheumatoid arthritis and agammaglobulinemia.
 Canad. Med. Ass. J. , 1960, 82, 81.
- 77 - ROSECAN M. , TROBAUCH F. E. et DANFORTH W. H. Jr. -
 Adult agammaglobulinemia.
 Amer. J. Med. , 1955, 19, 303-313.
- 78 - ROSTEIN J. et GOOD R. A. -
 Signification de l'occurrence simultanée d'atteinte du tissu conjonctif et d'agammaglobulinémie.
 Ann. Rheum. Dis. , juin 1962, 21, 202, 513-514.
- 79 - RYON J. L. -
 Polyarthrite de l'agammaglobulinémie (à propos d'un cas chez l'adulte).
 Thèse Lyon 1969, 94 pp. , in Lyon méd. , 21 déc. 1969, 222 n° 46, 1197-1198.
- 80 - SAVILHATI E. et Coll. -
 IgA deficiency in children
 Arch. Dis. Child. 46-665-1971.
- 81 - SALEUN J. P. , GUIVARCH J. -
 Polyarthrite rhumatoïde révélatrice d'une "gammaglobulinémie".
 Ouest Méd. , novembre 1971, 24, 1919.

82 - SCHEIDEGGER J. J. -

Une microméthode de l'immunoélectrophorèse.
Intern. Arch. Allergy Appl. Immunol., 1955, 7, 103.

83 - SERRE et Coll. -

Perturbations immunologiques au cours de la polyarthrite
chronique rhumatismale.
Sem. hop. Paris 1972 - 48 n°5 323-333.

84 - VAUGHAN J. H., GOOD R. A. -

Relation of "agammaglobulinemia" sera to rheumatoid
agglutination reactions.
Arthr. Rheum. 1958, 1, 99.

85 - VERGER P. et Coll. -

Agammaglobulinémie congénitale chez un garçon de huit
ans ; poussées rhumatismales poly-articulaires réci-
dantes.
Arch. franç. Pédiat., déc. 1965, 22, n° 10, 1254-1255.

86 - VERGER P. et Coll. -

Cinq cas d'agammaglobulinémie congénitale chez l'enfant,
recueilli dans trois familles. Importance dans deux cas
des poussées rhumatismales poly-articulaires.
J. Méd. Bordeaux, nov. 1965, 142, n°11, 1829-1840
(Bibliogr).

87 - VERGER P. et Coll. -

Agammaglobulinémie congénitale chez deux frères de 6 à 4
ans. Poussées rhumatismales récidivantes chez l'aîné.
Arch. franç. Pédiat., déc. 1965.

88 - WELFLING J. -

Quelques polyarthrites inflammatoires rares (rhumatisme
périodique, polyarthrites des agammaglobulinémies).
Rev. Rhum., sept. 1964, 31, n° 9, 513-520 (Bibliogr.).

89 - WEST C. D., HONG R., HOLLAND N. H. -

Immunoglobulin Levels from the newborn period to adulthood
and in immunoglobulin deficiency states.
J. clin. invest. 1962, 41, 2054.

90 - WOLF S. K. , GOKCEN H. , GOOD R. A. -

Heredo-familial disease of the mesenchymal tissues.
Clinical and Laboratory study of on family.
J. Lab. clin. Med. 1963, 61, 230.

91 - WOLF S. K. -

Primary acquired a γ gl. with a family history of collagen disease and hemolytic disorders.
New England Journal of medicine 266-473.

92 - WOLLEIM F. A. , BELFRAGE S. , COSTER C. ,
LINDHOLM M. -

Primary "acquired" hypogammaglobulinemia. Clinical and genetics aspects of 9 cases.
Acta med. scand., 1964, 176, 1.

93 - WOLLHEIM et WILLIAMS (1965). -

immunoglobulin studies in 6 Kindreds of patients with adult hypo γ globulinemia.
Journal of laboratory and clinical medicine 66-433.

94 - WOOD F. D. , PEARSON C. M. , TANAKA A. -

Capacity of mycobacterial Wax D and its subfractions to induced adjuvant arthritis in rats.
Int. Arch. Allergy 1969-35-45.

REVUES GENERALES.

Revue du Praticien.

95 - Immunopathologie II - Tome XXIII - n° 14

96 - Polyarthrites chroniques infantiles - Tome XXII n° 13

97 - Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte - Tome n° XXIII n° 57

98 - Immunologie pratique - Pr. Mozziconacci et Cl. Griscelli
journées d'Estoril.

99 - Biologie médicale n°1 décembre 71

100 - Symposium international sur les aspects immunologiques de la polyarthrite rhumatoïde
(Montpellier 28-29 et 30 mars 1974.

101 - LERAILLE. -

Thèse Amiens 1971.

Vu, le Président de Thèse

Pr MOZZICONACCI

Vu, le Doyen de la Faculté de
Médecine NECKER - ENFANTS MALADES

Pr JEROME

Vu et Permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET

